

Aus der Abteilung für experimentelle Chirurgie und
pathologische Biochemie an der Chirurgischen
Universitätsklinik Marburg
Vorstand: Prof. Dr. W. Lorenz
und der Chirurgischen Klinik der Philipps-Universität
Marburg/Lahn
Direktor: Prof. Dr. H. Hamelmann

HISTAMIN UND ULKUSKRANKHEIT:
HISTAMINSPIEGEL IN DER MAGENSCHLEIMHAUT VON
MENSCH, AFFE UND HUND UNTER NORMALEN
UND PATHOLOGISCHEN BEDINGUNGEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

GUNTER HÄFNER
aus Oberschönau/Thüringen

Marburg 1976

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus der Abteilung für experimentelle Chirurgie und
pathologische Biochemie an der Chirurgischen
Universitätsklinik Marburg
Vorstand: Prof. Dr. W. Lorenz
und der Chirurgischen Klinik der Philipps-Universität
Marburg/Lahn
Direktor: Prof. Dr. H. Hamelmann

HISTAMIN UND ULKUSKRANKHEIT:
HISTAMINSPIEGEL IN DER MAGENSCHLEIMHAUT VON
MENSCH, AFFE UND HUND UNTER NORMALEN
UND PATHOLOGISCHEN BEDINGUNGEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

GUNTER HÄFNER
aus Oberschönau/Thüringen

Marburg 1976

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg



Angenommen vom Fachbereich der Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg/Lahn am 5.11.1976

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches

Dekan:	Prof. Dr. med. F. Neurath
Referent:	Prof. Dr. med. W. Lorenz
Correferent:	Prof. Dr. med. H. Hensel

Einführung

Vorworte von Michaelis in Vorberichtsdruck und
anderer Menschen bei Depress und Fick

Das Fick'sche Alkalische physiologische Funktion des
Michaelis in Fick

Mein Ecken in Dunkelheit
gezeichnet

Natur und Mensch

Natur

Die Geschichte der Naturgeschichte von
Tafelstein

Die Geschichte der Naturgeschichte in den ver-
schiedensten Tafelsteingruppen

Probleme der Naturgeschichte von Ulrich Juchacz-
Tafelstein nach selbster-gestellter Vegetation mit
Zyklusplan

Die Geschichte von Tafelsteinen der verschiedenen
Kategorie-Tafelstein

Geschichte der Tafelsteine bei Menschen

Geschichte der Tafelsteine bei Mensch, Affe und
Hund

Pharmakologie und Tafelstein

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Einleitung	1
1.1. Vorkommen von Histamin im Verdauungstrakt und anderen Geweben bei Mensch und Tier	1
1.2. Zur Frage einer physiologischen Funktion des Histamins im Magen	4
1.3. Zur Frage einer pathophysiologischen Funktion von Histamin im Magen	7
2. Ziele dieser Arbeit	13
3. Material und Methoden	15
3.1. Material	15
3.1.1. Die Gewebeproben der Magenschleimhaut von Patienten	15
3.1.2. Die Eigenschaften der Personen in den verschiedenen Patientengruppen	19
3.1.3. Proben der Korpusschleimhaut von Ulcus duodeni-Patienten nach selektiv-gastraler Vagotomie mit Pyloroplastik	21
3.1.4. Die Gewinnung von Gewebeproben der menschlichen Magenschleimhaut	21
3.1.5. Gewinnung der Magenresektate beim Menschen	22
3.1.6. Gewinnung der Organproben bei Mensch, Affe und Hund	22
3.1.7. Pharmaka und Reagenzien	23

	Seite
3.2. Methoden	23
3.2.1. Fluorometrische Histaminbestimmung in normalen Gewebeproben und in Biopsiematerial	23
3.2.2. Histologische Beurteilung der Biopsieproben	25
3.2.3. Prüfung der Zuverlässigkeit der Bestimmung des Histamingehaltes in durch Biopsie gewonnenen Proben der menschlichen Magenschleimhaut	26
3.2.3.1. Die Empfindlichkeit der Bestimmungsmethode	26
3.2.3.2. Die Spezifität der Bestimmungsmethode	26
3.2.3.3. Die Präzision innerhalb desselben Tages	27
3.2.3.4. Richtigkeit der bestimmten Histamingehalte innerhalb desselben Tages	31
3.2.3.5. Präzision, relative Richtigkeit von Tag zu Tag (Qualitätskontrolle) und Reproduzierbarkeit der Werte	35
3.2.4. Ermittlung der Histaminverteilung in Organen des Hundes vor und nach Gabe von Trypsin	37
3.2.5. Statistische Verfahren	37
4. Ergebnisse	39
4.1. Die Zuverlässigkeit der Methode zur Bestimmung des Histamingehaltes in durch Biopsie gewonnenen Gewebeproben der menschlichen Magenschleimhaut	39
4.1.1. Die Empfindlichkeit der Methode	39
4.1.2. Die Spezifität der Methode	41

	Seite
4.1.3. Die Präzision der Methode innerhalb desselben Tages	45
4.1.4. Richtigkeit der bestimmten Histamingehalte innerhalb desselben Tages	57
4.1.5. Präzision, relative Richtigkeit von Tag zu Tag (Qualitätskontrolle) und Reproduzierbarkeit der Werte	59
4.2. Vorkommen und Verteilung von Histamin bei Mensch, Affe und Hund im Magen und in anderen Organen	65
4.3. Histaminspiegel in der Magenschleimhaut der untersuchten Patienten	68
4.3.1. Histaminspiegel in der Korpusschleimhaut von Kontrollpersonen	68
4.3.2. Histaminspiegel in der Korpusschleimhaut von Patienten mit chronischem Ulcus duodeni	68
4.3.3. Histaminspiegel in der Korpusschleimhaut bei verschiedenen gastrointestinalen Erkrankungen	71
4.3.4. Histaminspiegel in der Korpusschleimhaut vor und nach selektiv-gastraler Vagotomie bei Ulcus duodeni-Patienten	73
4.4. Histaminkonzentrationen in Proben von verschiedenen Hundegewebe vor und nach Injektion von Trypsin	75
5. Diskussion	79
5.1. Die Zuverlässigkeit der Bestimmung des Histamingehaltes in durch Biopsie gewonnenen Proben der	

menschlichen Magenschleimhaut

79

5.2. Histamingehalt und Histaminverteilung im Magen von Mensch, Affe und Hund

87

5.3. Die Veränderung des Histamingehaltes der Korpusschleimhaut bei Patienten mit chronischem Ulcus duodeni nach selektiv-gastraler, bilateraler Vagotomie und die Bedeutung der Befunde

87

5.4. Histaminverteilung in verschiedenen Hundegeweben vor und nach Injektion von Trypsin und die Bedeutung der Ergebnisse für die Streßulkuspathogenese bei Pankreatitis

90

6. Zusammenfassung

93

7. Literaturverzeichnis

95

1. EINLEITUNG

1.1. Vorkommen von Histamin im Verdauungstrakt und anderen Geweben bei Mensch und Tier

Histamin kommt im Organismus ubiquitär vor, doch ist die Speziesverschiedenheit in Bezug auf Verteilung und Lokalisation in Gewebeproben größer als bisher angenommen wurde (Lorenz et al., 1973). Bei allen untersuchten Vertebraten gab es weder Gewebe noch Organe, die eine absolut oder relativ hohe bzw. niedrige Histaminkonzentration aufwiesen. Für die einzelnen Organe wurden folgende Ergebnisse erhalten (Lorenz et al., 1973):

Magenschleimhaut: Im Vergleich zu den Histaminkonzentrationen in allen anderen Geweben, deren Speziesverschiedenheit erheblich größer war, fand sich bei fast allen untersuchten Vertebraten eine relativ hohe Histaminkonzentration in der Magenschleimhaut. Eine mittlere Konzentration fand sich lediglich bei Schaf und Natalratte, eine niedrige bei belegzellfreien Knochenfischen.

Dünndarm: Der Dünndarm wies eine relativ hohe Histaminkonzentration bei Mensch, Rind, Hund, Fuchs, Schwein und Meerschweinchen auf sowie bei Huhn, Gans, Ente und Knorpelfischen mit Ausnahme des Hundehais. Relativ niedrige Konzentrationen fand man bei Schaf, Ratte, Schildkröte und allen Knochenfischen.

Leber: Hohe Histamingehalte wurden in der Leber von Hund, Fuchs und Rind gefunden sowie bei einer Schildkrötenart (*Clemmys caspica*) und beim Gecko. Niedrige Werte wurden dagegen in der Regel beim Menschen gemessen, außerdem bei allen Nagetieren, bei Vögeln, Knochen- und Knorpelfischen.

Lunge: Bei allen Säugetieren war der Histamingehalt der Lunge hoch.

Ausnahmen hiervon bildeten die Lungen der Albino- und der Natalratte. Relativ niedrig war dagegen der Histamingehalt der Lunge bei den Vögeln und bei einer Schildkrötenart.

Niere: Bislang hielt man die Histaminkonzentration in der Niere aller Säugetiere und der Vögel für sehr gering. Im Gegensatz zu dieser Annahme wurden beim Hecht, beim *Oxynotus centrina*, einem Knorpelfisch, und bei den Reptilien relativ hohe Konzentrationen gefunden.

Milz: Die Histaminkonzentration der Milz zeigte von Spezies zu Spezies beträchtliche Schwankungen. Hohe Werte wurden bei Vögeln, Reptilien und Kaninchen festgestellt, bei allen anderen Spezies mittlere oder niedrige Werte.

Aus diesen Einzelbefunden schlossen wir, daß bei den Vertebraten keine einheitliche Bevorzugung eines Gewebes hinsichtlich seiner Histaminspeicherung bestand. Die Magenschleimhaut bildete aber eine Ausnahme, weil in diesem Gewebe der Histaminspiegel ungewöhnlich häufig hoch war.

Es schien sehr schwierig, zwischen der Histaminverteilung und der Funktion dieses biogenen Amins einen Zusammenhang herzustellen. Der Hypothese, Histamin spiele eine Rolle als Regler für ubiquitäre Stoffwechselvorgänge (Johnson, 1971) oder bei der Mikrozirkulation (Watson, 1971) widersprach die unregelmäßige Art der Histaminverteilung in den Geweben der einzelnen Spezies. Eine Beziehung zwischen Histamingehalt und Funktion konnte am ehesten für die Magenschleimhaut angenommen werden: Histamin stimuliert die Magensäuresekretion bei Säugern (Code, 1956; Lorenz und Pfleger, 1960), bei Vögeln (Ruoff und Sewing, 1970), bei Reptilien (Wright, Florey

und Sanders, 1957), bei Amphibien (Davidson, Lemmi und Thompson, 1966; et al.) sowie bei Knochen- und Knorpelfischen (Hogben, 1967). Bei diesen Spezies war die Histaminkonzentration der Magenschleimhaut hoch. Schaf und Natalratte bildeten aber mit einer mittelhohen Histaminkonzentration eine gewisse Ausnahme.

Bei Vertebraten, die kein spezifisches Magendrüsensfeld besaßen wie "magenlose" Knochenfische (Karpfen, *Rutilus rutilus*, Labrus berggyltra) und der Zyklostomier *Myxine glutinosa* (Reite, 1969), wurde eine sehr niedrige Histaminkonzentration im gesamten Magendarmtrakt gefunden. Dieser Befund paßt zu der Beziehung Histamingehalt - Funktion als Säurestimulator. Auch bei Muscheln und anderen Schalentieren, bei denen der Magen keine Verdauungsfunktion hat, wurde in der Magenschleimhaut nur eine niedrige Histaminkonzentration gemessen; die Leber, die wichtigste Verdauungsdrüse dieser Tiere, war jedoch reich an Histamin.

Diese Befunde im Zusammenhang mit der pharmakologischen Wirkung des Histamins auf die Magenschleimhaut (Sekretionsstimulierung) waren natürlich kein Beweis für die Hypothese, Histamin sei ein physiologischer Stimulator der Magensäuresekretion, unterstützten aber diese Hypothese und widersprachen der Ansicht, daß Histamin nur eine unspezifische Stoffwechselfunktion im sezernierenden Magen habe (Johnson, 1971; Waton, 1971). Eine Aktivierung der Adenylzyklase dagegen ließ sich nicht als eine ubiquitäre Funktion des Histamins (Nakajama, Hirschowitz und Sachs, 1971) ansehen, sondern als eine spezifische im Rahmen der "stimulus-secretion-coupling"-Vorgänge (Lorenz et al., 1976).

1.2. Zur Frage einer physiologischen Funktion des Histamins im Magen

Histamin weist pharmakologische Wirkungen im tierischen Organismus auf wie die Stimulierung exokriner Drüsen, die Erregung glatter Muskeln und die arterielle Blutdrucksenkung im peripheren Kreislauf. Ob diesen pharmakologischen Wirkungen auch physiologische Funktionen entsprechen, ist weder endgültig geklärt noch in einigen Fällen anzunehmen. Von den vielen pharmakologischen Wirkungen hat aber die an der Magenschleimhaut die größte Chance, als physiologische angesehen zu werden (Babkin, 1950; Code, 1956 und 1966; Lorenz und Pflieger, 1968).

Hierzu werden gegenwärtig folgende Hypothesen diskutiert (Lorenz et al., 1976):

- (1) Histamin hat keine physiologische Funktion, übt aber pharmakologische (Popielski, 1921) und manchmal nach Applikation bestimmter Medikamente pathophysiologische Effekte auf die Säuresekretion aus (Ivy und Bachrach, 1966; Rothschild, 1966; Lorenz et al., 1972, 1973a, 1973b, 1974, 1976a; Doenicke et al., 1973).
- (2) Histamin wirkt nach Freisetzung im Magen oder aus anderen Organen des Körpers auf die H_2 -Rezeptoren der Belegzellen (Ash und Schild, 1966; Black et al., 1972; Troidl et al., 1973). Es besteht keine gegenseitige Beeinflussung gastrointestinaler Hormone.
- (3) Histamin wirkt auf die H_2 -Rezeptoren der Belegzellen mit gegenseitiger Beeinflussung von Gastrin und Acetylcholinrezeptoren an derselben Zelloberfläche (drei Rezeptoren: Gross-

man und Konturek, 1973).

- (4) Histamin funktioniert an den H_2 -Rezeptoren der Belegzellen als Überträger des Gastrin-Mechanismus oder des Gastrin- und Acetylmechanismus (finaler Chemostimulator: Code, 1956; Lorenz und Pflieger, 1968; Black, 1973).

Bisher bestehen aber noch verschiedene Gründe und Probleme, die die Interpretation einer physiologischen Rolle des Histamins bei der Magensekretion komplizieren:

- (1) Es bereitet Schwierigkeiten, die Histaminkonzentration im Magensaft und im Blut verschiedener Säuger zu messen (Lorenz et al., 1970, 1971, 1972a, 1973c, 1974a, 1974b, 1974c).
- (2) Es bereitet Schwierigkeiten, die Histaminfreisetzung in der Magenschleimhaut zu demonstrieren oder die Rolle des in der Schleimhaut freigesetzten Histamins bei der Säuresekretion zu definieren (Kahlson et al., 1964).
- (3) Es bereitet Schwierigkeiten, die Funktion von methyliertem Histamin in diesem Konzept der Säuresekretion zu bestimmen (Code et al., 1971; Black, 1976).
- (4) Es bestehen Differenzen zwischen verschiedenen Arbeitsgruppen über die Existenz von Histaminbildung in der Magenschleimhaut (Lorenz und Pflieger, 1968; Kahlson et al., 1964; Lorenz et al., 1969 gegen: Aures, Davidson und Håkanson, 1969).

Die Abb. 1 zeigt eine Zusammenstellung der meisten heute aufgestellten Theorien über die Stimulierung der Magensaftsekretion, vereinigt in einer möglichen alle umfassenden Hypothese.

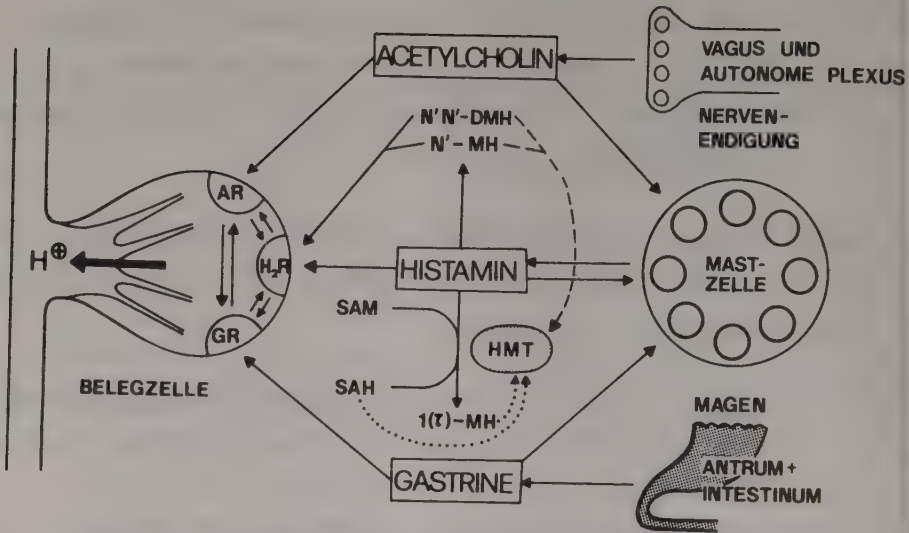


Abb. 1 : Heutige Theorien über die Stimulierung der Magensaftsekretion

- AR : Acetylcholinrezeptor
- H₂R : H₂-Rezeptor
- GR : Gastrin-Rezeptor
- N'N'-DMH : N^α, N^α-Dimethylhistamin
- N' - MH : N^α-Methylhistamin
- SAM : S-Adenosyl-L-Methionin
- SAH : S-Adenosyl-L-Homocystein
- 1(?) - MH : τ -Methylhistamin
- HMT : Histamin-Methyltransferase
- > : wirkt als Freisetzer oder Agonist
-> : wirkt als Inhibitor
- > : wirkt als Aktivator und Inhibitor abhängig von den bestehenden Bedingungen

aus : Lorenz et al., 1976

Von Vagusfasern oder von Nervenendungen der autonomen Plexus freigesetztes Acetylcholin greift direkt an Rezeptoren der Belegzellen an oder setzt Histamin aus den Mastzellen frei. Aber es kann auch beide Funktionen ausüben, wie die pharmakologischen Experimente zeigen. Die verschiedenen Gastrine stimulieren die Belegzellen direkt oder setzen Histamin aus der Mastzelle frei. Wieder können sie beide Funktionen haben. Das methylierte Histamin kann an die H_2 -Rezeptoren der Belegzellen wie Histamin selbst gebunden werden, oder es regelt in Kombination mit (τ)-Methylhistamin und S-Adenosylhomocystein die Aktivität des Histamin inaktivierenden Enzyms Histamin-Methyltransferase und kontrolliert über diesen Weg die aktuelle Histaminkonzentration in der Umgebung der Belegzelle. Schließlich besteht ein "Uptake"-Mechanismus für Histamin in die Mastzelle, welcher von außerordentlicher Bedeutung für die Elimination des freien Histamins sein könnte.

1.3. Zur Frage einer pathophysiologischen Funktion von Histamin im Magen

Für die Entstehung des hepatogenen Ulkus, des Streßulkus und des Arzneimittelulkus werden zur Zeit folgende Mechanismen angenommen:

Hepatogenes Ulkus: Wenn Histamin in der Pathogenese des hepatogenen Ulkus eine pathophysiologische Rolle spielt, dann kommt es hierbei möglicherweise nicht so sehr auf das Histamin in der Magenschleimhaut an, sondern mehr auf das im Kreislauf wirksame Histamin. Im venösen Plasma des Menschen beträgt der normale

Histaminspiegel zwischen 0 und 1 ng/ml (Lorenz et al., 1972a). Wird Histamin nun beim Menschen infundiert, so erhöht sich bei maximaler Magensaftsekretion der Spiegel auf etwa 6 ng/ml. Hierbei wird eine leichte Tachykardie beobachtet, die trotz Gabe eines H_1 -Antihistaminikums bestehen bleibt, weil für die Steigerung der Herzfrequenz wie für die Magensaftsekretion H_2 -Rezeptoren verantwortlich sind. Vergleicht man die infundierte Menge Histamin mit der im Plasma gefundenen Menge, so findet man nur noch einen Bruchteil von 1-5%.

Bei Versuchen am Hund wurde der Ort der Histaminfilterung aus dem Blut ermittelt (Lorenz et al., 1974c). Neben der Peripherie (Niere und Darm) kommt der Leber eine entscheidende Rolle zu (vgl. Abb.2). Bei gestörter Leberfunktion sowie bei Ausschaltung der Leber infolge eines portokavalen Shunts kann das nicht mehr aus dem Plasma eliminierte Histamin als chronischer Stimulus zur Bildung von Magengeschwüren beitragen.

Beim Menschen wurde von Stopik et al. (1974) postoperativ bei abdominalen Eingriffen ein Gradient zwischen dem Histaminspiegel in der Pfortader und dem der Lebervene nachgewiesen. Für die Annahme eines erhöhten Histaminspiegels im Plasma bei Leberzirrhose oder nach Shunt-Operationen fehlt aber bisher jede Untersuchung.

Eine weitere Möglichkeit für das Auftreten von Ulzera besteht in der Histaminfreisetzung aus einer geschädigten Leber, zum Beispiel durch Alkohol, oder bei Zellzerfall mit Freisetzung lysosomaler Enzyme, die aus den bei Leberzirrhose vermehrten Mastzellen Histamin liberieren. Hierfür könnte das häufig auftretende Magengeschwür des Schweins nach Lebertransplantation ein Beispiel sein, das auch ohne Immunsuppression auftritt (Lorenz und Messmer, 1971).

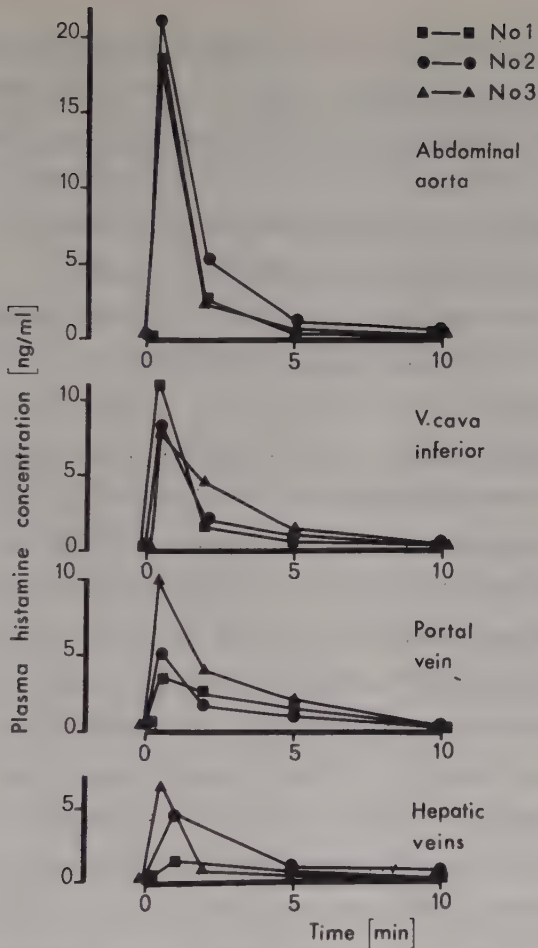


Abb. 2 : Histaminkonzentration im Blutplasma der Aorta, der unteren Hohlvene, der Pfortader und der Lebervenen beim Hund nach intravenöser Injektion von Histamin

Einzelwerte von drei Hunden mit Ausnahme der Histaminkonzentration bei 0 Minuten (direkt vor Injektion von 6 ng/kg Histamin [Base]), welche in zwei Proben bestimmt wurden.

■—■: Hund Nr. 1, ●—●: Hund Nr. 2, ▲—▲: Hund Nr. 3

(Lorenz et al., 1974c)

Streßulkus: Beim Streßulkus spielt Histamin mit großer Wahrscheinlichkeit eine pathophysiologische Rolle. Streßulzera kommen vor bei Verbrennungen, ausgedehnten chirurgischen Eingriffen, Operationen bei respiratorischer und kardialer Insuffizienz, bei Sepsis, Peritonitis, Tetanus, bei Hirntraumen (Unfall, Operation, Tumor), Transplantationen sowie bei bestimmten Medikamenten.

Folgende Gründe sprechen dafür, daß eine Histaminfreisetzung für die Auslösung von Streßulzera einen wichtigen Faktor darstellt (Seidel et al., 1973):

1. Exogen zugeführtes Histamin führt beim Menschen bereits in niedrigen, nicht pathophysiologisch wirksamen Dosen zur dosisabhängigen Erhöhung des Plasmahistaminspiegels, welcher mit einer Steigerung der Magensaftsekretion korreliert (Lorenz et al., 1972). Zum anderen bewirkt es, so zum Beispiel bei Magensekretionstesten am Menschen, häufig Magenschleimhautschäden, d.h. hämorrhagische Erosionen (Katz und Siegel, 1968).
2. Endogene Steigerungen des Plasmahistaminspiegels gleicher Höhe wie bei exogener Histamingabe sind beim Menschen nach Applikation von Narkotika und Plasmasubstituten, teilweise auch nach Operationsbelastung nachzuweisen (Lorenz et al., 1974).

Arzneimittelulkus: Von den arzneimittelbedingten Magenschleimhautgeschwüren bzw. Magenschleimhauterosionen seien nur die durch Corticosteroide und Indometacin erwähnt. Beide Stoffgruppen beeinflussen den Histaminstoffwechsel (Lorenz und Pfleger, 1968; Lorenz und Feifel, 1970) in typischer Weise : Histamin entsteht aus der Aminosäure L-Histidin durch Katalyse des Enzyms Histidindecaboxylase. Die Aktivität dieses Enzyms wird nun durch Cortison sowie durch andere entzündungshemmende Cortico-

steroide, - Aldosteron ist hiervon ausgenommen - , sowie durch Indometacin um das 6- bis 12fache gesteigert, so daß vermehrt Histamin in der Magenschleimhaut gebildet wird.

Ulcus duodeni: Die Pathogenese des menschlichen Ulcus duodeni ist noch nicht bekannt. Es gibt bis heute kein brauchbares Tiermodell, das diese Erkrankung nachahmen könnte. Neben aggressiven Faktoren, wie vermehrte Säure- und Pepsinsekretion spielen auch defensive Faktoren, wie Sekretinmangel, Zirkulationsstörungen sowie psychosomatische Faktoren eine signifikante Rolle (Troidl et al., 1975). Die Rolle des Vagus und der gastrointestinalen Hormone bei dieser Erkrankung ist nicht geklärt; die Rolle des Histamins wurde früher lebhaft diskutiert (Babkin, 1950), wegen Mangel an Befunden wurde diese Diskussion jedoch inzwischen wieder aufgegeben. Die vorliegende Arbeit soll sich nun wieder in besonderem Maße dem Problem um die Rolle des Histamins widmen.

2. ZIELE DIESER ARBEIT

Um einen Ansatz zur Lösung des Problems zu finden, ob Histamin bei der Entstehung des menschlichen Ulcus duodeni eine Rolle spielt, stellten wir uns folgende Aufgaben:

- (1) Entwicklung einer zuverlässigen Methode zur Histaminbestimmung in Biopsieproben der menschlichen Magenschleimhaut, die während einer Gastroskopie gewonnen wurden;
- (2) Untersuchung der Histaminverteilung im Organismus von Mensch, Affe und Hund unter besonderer Berücksichtigung des Magens und anderer Organe des Verdauungstraktes;
- (3) Ermittlung von Normalwerten für den Histamingehalt der menschlichen Korpusschleimhaut und für den Histamingehalt bei verschiedenen Krankheiten, darunter auch beim Ulcus duodeni;
- (4) Untersuchung der Veränderungen des Histamingehaltes in menschlicher Korpusschleimhaut bei Patienten mit Ulcus duodeni nach selektiv-gastraler Vagotomie und Drainage-Operation;
- (5) Untersuchung der Rolle des Histamins bei der Streßulkuskrankheit im Rahmen einer Pankreatitis als einem Beispiel von Histaminfreisetzung aus Geweben des Verdauungstraktes.

3. MATERIAL UND METHODEN

3.1. Material

3.1.1. Die Gewebeproben der Magenschleimhaut von Patienten

Im Rahmen der Sprechstunde für Magenranke der Chirurgischen Klinik wurden im Zeitraum vom 30. 4. 1973 bis zum 18. 9. 1974 von klinischen Chirurgen bei 104 Patienten Gewebeproben der Korpusmukosa des Magens in Form von Biopsieproben gewonnen. In diesen Proben wurde der Histamingehalt bestimmt. Patienten mit unklaren und geringen Abdominalbeschwerden wurden ebenfalls in die Untersuchung mit einbezogen. Eine zeitliche Auswahl in dem Sinne, daß an bestimmten Tagen nur Patienten mit gleichen Krankheiten untersucht wurden, fand nicht statt.

Die Untersuchung hatte also den Charakter einer Erhebung und nicht den eines Experiments, bei dem durch Randomisierung eine Kontroll- und eine Patientengruppe gebildet wird. Eine Anzahl von Patienten hatte aber bestimmte Eigenschaften und erfüllte bestimmte Voraussetzungen (siehe unter 3.1.2.), so daß die Bildung einer Vergleichsgruppe (Kontrollpersonen) möglich war.

Die in Tab. 1 wiedergegebene Einordnung der Patienten in verschiedene Gruppen wurde von zwei klinischen und einem theoretischen Chirurgen nach dem in Tab. 2 angegebenen Verfahren vorgenommen.

Bei fünf Personen (vgl. Tab. 3) war die Einordnung in eine bestimmte Gruppe nicht möglich, weil entweder (1) die exakte Zuweisung zu einer Patientengruppe nach dem angegebenen Vorgehen nicht erfolgen konnte, oder weil (2) mehrere Erkrankungen gleichzeitig bestanden, so daß nicht entschieden werden konnte, welche als Haupt- und welche als Nebenerkrankung zu bewerten war, oder

Diagnosen	Zahl der Unter- suchten	Geschlecht		Alter (Bereich) Jahre	Gewicht (Bereich) kg
		männl.	weibl.		
Kontrollpersonen	31	21	10	17 - 81	69 - 110
Ulcus duodeni	18	17	1	19 - 74	47 - 96
Ulcus ventriculi	10	9	1	39 - 87	47 - 61
Hiatushernie	6	2	4	53 - 84	57 - 93
Cholecystitis	4	0	4	35 - 60	65 - 80
Magenerosion	3	2	1	25 - 66	52 - 84
Zollinger-Ellison- Syndrom	1	1	0	36	50
Atrophische Gastritis	1	0	1	72	52
Pankreatitis	1	1	0	17	95
Ösophagusvarizen bei Pfortaderkavernom	1	1	0	27	65
Pfortaderkavernom Krankhafte, alimentäre Fettsucht	2	2	0	24; 32	144; 155
Zusammen	78	56	22	17 - 87	47 - 155

Tab. 1 : Merkmale der untersuchten Kontrollpersonen und Patienten; das Alter der weiblichen Kontrollpersonen betrug 24 - 76 Jahre

1. Erhebung von Befunden

Krankengeschichte

Klinischer Befundbogen mit 60 Fragen

Ösophago-Gastro-Bulboskopie

Histologie von Ösophagus-, Magen-bzw. Duodenal-
schleimhaut

Röntgenuntersuchung von Magen, Darm und extrahe-
patischen Gallenwegen

Magensaftanalyse

Operationsbericht, falls der Patient operiert wurde

2. Schlußfolgerung aus den Befunden (Diagnose)

Diagnostische Vorentscheidung erfolgte unabhängig
durch zwei klinische und einen theoretischen
Chirurgen

Endgültige Entscheidung erfolgte gemeinsam durch
eine Panel-Diskussion der drei Untersucher

3. Eingruppierung der Patienten in Kontrollpersonen
und Patienten mit verschiedenen gastrointestinalen
Erkrankungen

Gegenwärtige Diagnose

Begleiterkrankungen

Vorausgegangene Erkrankungen

Tab. 2 : Verfahren der Zuordnung von Personen in die verschiedenen
Patienten-Gruppen

Name	Geschlecht	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	D i a g n o s e n			Histamin- gehalt ($\mu\text{g/g}$)
				Gegenwärtige Erkrankung	Begleit- Erkrankung	Frühere Erkrankung	
B. F.	männl.	39	65	Bulbusnarbe	unbekannt (Gastar- belter)	unbekannt	30,4
B. P.	männl.	43	72	"Leberschaden" (Kriegsleiden)	atrophische Umgastriti- tis	-	14,4
S. W.	männl.	43	68	ulzeröse Öso- phagitis	Pankreatitis		28,7
S. H.	männl.	36	91	blutendes in- trapylorisches Ulkus	-	Cholecysti- tis; Chole- lithiasis	78,7
W. H.	männl.	17	95	Ulcus duodeni	Pankreatitis	-	40,3

Tab. 3: Merkmale und Histamingehalte der korpus Schleimhaut von Patienten, die nicht in eine bestimmte Gruppe eingeordnet werden konnten.

weil (3) die Krankenunterlagen nicht ausreichten bzw. im Fall von Ausländern Verständigungsschwierigkeiten auftraten.

Unter den übrigen 21 Patienten waren 15, die bereits schon am Magen operiert waren; bei 11 war eine selektiv-gastrale Vagotomie mit Pyloroplastik und bei 4 eine Billroth II-Operation durchgeführt worden. Sechs weitere Patienten sind in der Zuverlässigkeitsprüfung der Histaminbestimmungsmethode enthalten.

3.1.2. Die Eigenschaften der Personen in den verschiedenen Patientengruppen

Der Vergleichsgruppe (Kontrollpersonen) wurden die Patienten zugeordnet, die folgende Voraussetzungen erfüllten:

(1) Die Endoskopie erfolgte zur differentialdiagnostischen Abklärung von abdominellen Beschwerden; (2) die Endoskopie und die histologische Untersuchung des entnommenen Biopsiematerials ergaben keinen Anhaltspunkt für Erkrankungen des Ösophagus, des Magens oder des Bulbus duodeni; (3) die Röntgenuntersuchung des Magendarmkanals sowie die Cholangiographie ergaben keinen Hinweis auf Oberbaucherkrankungen; eine Endoskopie wurde zur weiteren differentialdiagnostischen Abklärung durchgeführt; (4) anamnestisch und auf Grund röntgenologischer und blutchemischer Untersuchungen lagen zwar eine abdominelle Erkrankung bzw. Beschwerden vor, aber keine sonstigen Begleiterkrankungen.

Patienten mit Ulcus duodeni: Die Diagnose Ulcus duodeni wurde letztlich durch den Befund der Endoskopie, der radiologischen und histologischen Untersuchung gestellt. Begleiterkrankungen des oberen Gastrointestinaltraktes wurden ausgeschlossen und kleine unbedeuten-

de Hiatushernien bei der Einordnung vernachlässigt.

Patienten mit Ulcus ventriculi: Die Diagnose wurde in allen Fällen nicht nur durch Endoskopie und röntgenologische Untersuchung gestellt, sondern zusätzlich zum Ausschluß eines Karzinoms durch eine Operation oder durch mikroskopische Untersuchung intra-operativ eingefrorener Resektate.

Patienten mit Hiatushernie: Hiatushernien von unbedeutendem Ausmaß wurden als eine häufig auftretende Anomalie mit mehr oder weniger starken Beschwerden angesehen (Salter, 1975). Die Diagnose ist zur Klassifikation nur gestellt worden, wenn angenommen werden konnte, daß sie die Hauptursache für die abdominellen Beschwerden der Patienten darstellte. Die hauptsächlich während der Nacht auftretenden Beschwerden (Earlam, 1976) mußten so stark sein, daß eine Behandlung erforderlich war. Die Diagnose Hiatushernie wurde auf Grund der Krankengeschichte, der klinischen Untersuchung, der Endoskopie und der Röntgenuntersuchung gestellt (Salter, 1975).

Andere Patientengruppen: Diagnosefindung und Klassifikation wurden nach dem in Tabelle 2 angegebenen Verfahren sowie durch gewöhnliche klinisch-chemische Untersuchungen durchgeführt. Die Diagnose Zollinger-Ellison-Syndrom wurde gestellt auf Grund des erhöhten basalen Serum-Gastrin-Spiegels in 6 Untersuchungen, des Anstiegs des Serum-Gastrin-Spiegels nach Injektion von Sekretin und Infusion von Calcium und auf Grund einer Erhöhung des basalen Serum-Gastrin-Spiegels nach totaler Magenresektion (Das Radioimmunassay zur Gastrinstimmung wurde durch A. Arnold, Abteilung für Innere Medizin, Universität Göttingen, durchgeführt).

3.1.3. Proben der Korpusschleimhaut von Ulcus duodeni-Patienten nach selektiv-gastraler Vagotomie mit Pyloroplastik

Unter den 18 untersuchten Patienten mit chronischem Ulcus duodeni waren 7, die mit einer selektiv-gastralen bilateralen Vagotomie mit Pyloroplastik (Heinecke-Mikulicz, modifiziert nach Weinberg, zur Technik: Seidel et al., 1973a) behandelt wurden. Bei diesen Patienten erfolgte nach Ablauf eines Jahres eine Kontrolluntersuchung, in deren Rahmen Gewebeproben der Magenschleimhaut zur Bestimmung ihres Histamingehaltes entnommen wurden.

3.1.4. Die Gewinnung von Gewebeproben der menschlichen Magen- schleimhaut

Zwei klinische Chirurgen entnahmen die Biopsien der Korpusschleimhaut des Magens während einer Endoskopie mit dem Panendoskop 7089 P der Firma ACMI mit Geradeausblickoptik. Die verwendete Biopsiezange mit Stachel Typ 7035 A der Firma ACMI war eine Spezialanfertigung und hatte Zangenbranchen von 4 mm Länge und 2,5 mm Breite. Jeder untersuchten Person wurden 4 Biopsien entnommen. Davon wurden drei zur Bestimmung des Histamingehaltes und eine zur histologischen Untersuchung verwendet. Die Proben für die Histaminbestimmung wurden unmittelbar nach Entnahme auf einer Digitalfeinanalysenwaage Typ 2474 der Firma Sartorius gewogen, anschließend sofort in 0,4 N Perchlorsäure enteweißt und bis zur Histaminbestimmung für etwa eine Woche bei -20°C tiefgefroren.

3.1.5. Gewinnung der Magenresektate beim Menschen

Bei Magenoperationen wurde Fundusmukosa in 5 Fällen, Korpusmukosa in 23 und Antrum mukosa in 24 Fällen gewonnen (über Einzelheiten der Prämedikation und Narkose siehe unter 3.1.6.). In einem Zeitraum von 20 bis 30 Minuten - zwischen Skelettierung des Magens und Absetzen des Resektates - trat eine Minderdurchblutung bis Ischämie des Magengewebes auf. Die Schleimhaut wurde abpräpariert und gewogen, in 0,4 N Perchlorsäure enteiweißt und anschließend für 1-3 Wochen bei -14°C tiefgefroren.

3.1.6. Gewinnung der Organproben bei Mensch, Affe und Hund

Normale (durch histologische Untersuchung gesichert) menschliche Organgewebsproben wurden während verschiedener Operationen bei 93 Patienten entnommen. Unter den Patienten waren beide Geschlechter vertreten, ihr Alter betrug 20 - 54 Jahre, ihr Gewicht lag zwischen 52 und 87 kg; die Narkose erfolgte mit Thiopental, Suxamethonium, Alloferin und Halothan-Lachgas.

Tierische Organgewebsproben wurden gewonnen (1) von 6 Affen (*Macaca actoides*, beide Geschlechter, 7 - 16 kg schwer), die mit Parkeser-nyl® anästhesiert worden waren, und (2) von 18 erwachsenen Bastardhunden (beide Geschlechter, 21 - 34 kg schwer), bei ihnen wurde als Anästhetikum Pentobarbital (10-25 mg/kg i.v.) verwendet. Die Proben von Mensch und Affe wurden unmittelbar nach Entnahme mit CO_2 -Schnee eingefroren, die von den Hunden stammenden Gewebsproben in 0,4 N Perchlorsäure enteiweißt. Alle Proben wurden für maximal vier Wochen bis zur Histaminbestimmung tiefgefroren aufbewahrt. Für diese Zeit trat durch die Behandlung keine Veränderung des Histamingehaltes der Probe auf.

3.1.7: Pharmaka und Reagentien

Bei der Gastroskopie:

Die zu untersuchende Person trank vor Beginn der Gastroskopie 25 - 30 ml SAB-Simplex, das mit Wasser verdünnt war. (0,6 ml SAB-Simplex enthalten 40 mg Dimethylpolysiloxan, 0,1 mg Saccharin-Natrium, 1,2 mg Natrium-Zyklammat; Firma Park-Davis, München.) Als Prämedikation wurden unmittelbar vor der Gastroskopie Atropin (0,5 mg), Hyoscin-N-Butylbromid (20 mg), Triflupromazin-Hydrochlorid (10 mg), Diazepam (2,5 - 10 mg) und fakultativ Pethidin (25 - 100 mg) i.v. injiziert.

Bei der fluorometrischen Histaminbestimmung:

Histamindihydrochlorid puriss. (Fluka, Buchs); o-Phthaldialdehyd puriss. p.a. (Fluka, Buchs) (rekristallisiert aus Petroläther p.a., Siedepunkt 40 - 68°C). Methanol, anorganische Basen und Säuren waren Uvasol[®] (Merck, Darmstadt); n-Butanol (für Chromatographie, Riedel de Haen, Seelze); Dowex 50 W-X8, H⁺, mesh 200-400 (Serva, Heidelberg). - Das benutzte Wasser war doppelt destilliert. (Quarzdestille, Fa. Köttermann). (Lorenz et al., 1972a)

3.2. Methoden

3.2.1. Fluorometrische Histaminbestimmung in normalen Gewebeproben und in Biopsiematerial

Bei Resektaten des menschlichen Magens und bei normalen Gewebeproben erfolgte die Bestimmung des Histamingehaltes mit der fluorometrischen Methode nach Lorenz et al. (1970); bei Biopsieproben nach einer in dieser Arbeit beschriebenen Modifikation. Sie war

erforderlich, weil die Empfindlichkeit des Normalverfahrens erhöht werden mußte, da die in den Biopsieproben enthaltenen Histaminmengen im Nanogrammbereich lagen; die Histaminmengen der Resektate lagen dagegen im Mikrogrammbereich.

Es sei hier das Verfahren bei Resektaten nochmals erwähnt:

Etwa 1 g Magenschleimhaut wird mit 9 Volumenteilen 0,4 N HClO_4 durch einen Ultraturrax TP 18/2 mit Schaft TP 18 N homogenisiert. Nach dem sich anschließenden Zentrifugieren werden 4 ml des Überstandes auf pH 6,5 eingestellt und auf eine kleine Säule mit Dowex 50 W-X8, H^+ aufgetragen. Nach verschiedenen Waschschritten wird das Histamin mit 4 N HCl von der Säule eluiert. Das Eluat wurde mit bidestilliertem Wasser 1:1 verdünnt und Histamin mit 1%igem o-Phthaldialdehyd kondensiert. Das durch Zugabe von 1 M Phosphorsäure stabilisierte Fluophor wird bei 360 nm angeregt und bei 450 nm gemessen. Die Angabe der Histaminkonzentration erfolgt in μg Histamindihydrochlorid pro g Frischgewicht.

Proben der Magenschleimhaut, die während der Gastroskopie mit einer Biopsiezange entnommen wurden, wurden mit dem Ultraturrax-Mikroschaft TP 10 N homogenisiert, nachdem sie zuvor in 4 ml 0,4 N HClO_4 suspendiert worden sind. (Zur Zuverlässigkeit dieses Verfahrens vgl. die Ergebnisse!) Die gesamte Menge dieser praktisch wässrigen Lösung wird dann ohne vorhergehendes Zentrifugieren mit 5 N NaOH und 0,1 M Natriumphosphatpuffer (pH = 6,5) eingestellt und auf Dowex in kleinen Säulen aufgetragen. Die Kondensation des im Eluat befindlichen Histamins erfolgt mit 0,1%igem o-Phthaldialdehyd, um die Reagentienleerwerte erheblich zu senken und um die Empfindlichkeit des Verfahrens gegenüber der Bestimmungsmethode bei Makroproben zu erhöhen. Die Messungen werden unter Verwendung des Fluores-

zin-Standards Nr. 11450 (Zeiss, Oberkochen, 40 F.U.) durchgeführt.

Die Angabe der Histaminkonzentration erfolgt wie oben.

Das für den Meßvorgang nicht benötigte Eluat wurde gesammelt und zur Identifizierung des Histamins verwendet. Dabei ergab sich ein Pool, der aus dem Material von 104 Patienten bestand.

3.2.2. Histologische Beurteilung der Biopsieproben

Von den vier, alle aus demselben Areal stammenden Schleimhautproben, wurde eine histologisch untersucht. Dabei sollte einmal die bei der Entnahme erzielte Schichttiefe festgestellt, zum andern die pathologisch-histologische Diagnose gesichert werden. Zu diesem Zweck wurde die Probe entfaltet, auf einer 1 mm starken Korkplatte angeheftet und für 6 Stunden in 4%igem Formalin fixiert. Um das Schneiden der sehr kleinen Schleimhautprobe zu erleichtern, bettete man sie in ein etwa $0,5 \text{ cm}^3$ großes Stückchen fixierten Lebergewebes. Im Anschluß daran wurde paraffiniert, sechsmal in Alkohol (1mal in 70%igem, 2mal in 96%igem, 3mal in absolutem Äthanol), dann dreimal in Benzol gebadet und zum Schluß erneut paraffiniert. Die auf diese Weise vorbereiteten Proben mußten so geschnitten werden, daß die gesamte Schleimhauttiefe - wenn möglich bis zur Lamina muscularis mucosae - beurteilbar wurde. Die ersten Schnitte aller Proben wurden verworfen. Die folgenden drei im Abstand von 30μ gemachten 5μ starken Schnitte wurden aufbewahrt und mit Haematoxylin-Eosin gefärbt: Zweimaliges Entparaffinieren mit Xylol, Hämatoxylinfärbung für 10 Minuten, aufsteigende Alkoholreihe, Xylol, Einschlußmittel.

3.2.3. Prüfung der Zuverlässigkeit der Bestimmung des Histamin- gehaltes in durch Biopsie gewonnenen Proben der mensch- lichen Magenschleimhaut

3.2.3.1. Die Empfindlichkeit der Bestimmungsmethode

Die Empfindlichkeit wurde mit Hilfe von Eichkurven überprüft, welche an verschiedenen Tagen und von zwei Untersuchern erstellt wurden. Der Steilheitsfaktor der Eichgeraden wurde als arithmetischer Mittelwert der Quotienten aller Wertepaare C_n/Fu_n ermittelt, wobei Fu_n die gemessene Fluoreszenz, C_n die Histaminkonzentration darstellt. Dabei wurden die Proben von Histaminlösungen bekannter Konzentration einmal nach Durchlauf der gesamten Reinigungsprozedur über Dowex 50 mit und ohne Zusatz von Magengewebe, und einmal ohne Durchlauf der Reinigungsprozedur gemessen.

3.2.3.2. Die Spezifität der Bestimmungsmethode

Die Nachprüfung erfolgte durch die Identifizierung des Histamins als alleinige fluoreszierende Substanz in Extrakten von Schleimhautproben unter den gewählten Bedingungen. Die gewählten Bedingungen entsprachen denen, die für die Fluoreszenz von authentischem Histamin optimal waren. Die aus der Magenschleimhaut isolierte Substanz wurde dabei mit authentischem Histamin verglichen, und zwar hinsichtlich ihres Fluoreszenzspektrums sowie im Formaldehyd- und im Kochtest (Lorenz et al., 1974a). Der Formaldehydtest nutzt die Beobachtung aus, daß Formaldehyd die Bildung von Histamin induzierter Fluoreszenz hemmt, während der Kochtest den Befund verwendet, daß die Fluoreszenz des Histamin-o-Phthal-

dialdehyd-Kondensats durch längeres Kochen verschwindet. Die chemischen Vorgänge, die beiden Beobachtungen zugrunde liegen, sind bis jetzt nicht bekannt. Außerdem wurden die durch die Mikromethode ermittelten Histaminkonzentrationen in den Biopsieproben verglichen mit denen der Gewebsproben, die im Grammbereich lagen und nach der üblichen Makromethode bestimmt wurden (Beschreibung beider Verfahren unter 3.2.1.).

Die Spezifität der Makromethode war in einer früheren Arbeit (Lorenzet al., 1973) bereits durch Fluoreszenzspektren, Verwendung verschiedener Isolierungsverfahren und durch Vergleich der Ergebnisse von fluorometrischer und biologischer Methode unter Verwendung von Mepyramin und Antazolin überprüft worden.

3.2.3.3. Die Präzision innerhalb desselben Tages

Die Präzision wurde in vier verschiedenen Abschnitten der gesamten Bestimmungsmethode geprüft, und zwar von der Entnahme der Biopsie bis zur fluorometrischen Messung der Histaminkonzentration. Sie wurde durch den Variationskoeffizienten als Streuungskenngröße angegeben, die von der Lagekenngröße unabhängig ist [VK% : Variationskoeffizient, S.D.: Standardabweichung, A.M.: arithmetisches Mittel, $VK\% = \frac{S.D.}{A.M.} \times 100$ (Büttner et al., 1971)].

Untersuchung der einzelnen Schritte:

(1) Die biochemische Technik

Kondensations- und Reinigungsschritt wurden zusammengefasst. Aus insgesamt 5 Gemischen von histologisch unauffälligen Korpuschleimhautabschnitten von jeweils 5 Patienten, bei denen wegen Ulcus duodeni, Ulcus ventriculi oder Magenkarzinom

jeweils eine Zweidrittelresektion des Magens durchgeführt wurde, wurden 10 g Gewebe abgewogen und in 90 ml 0,4 N HClO_4 homogenisiert

Die von Patienten mit unterschiedlichen Erkrankungen stammenden Magengewebe wurden gemischt, um eine Aussage für möglichst vielfältige Bedingungen zu erhalten (entsprechend einem Mischserum bei Qualitätskontrolle). Nach dem Zentrifugieren (10 min, 1800 x g) dieses Gemisches wurden die erhaltenen Überstände wiederum gemischt. Dem neu entstandenen Gemisch der Überstände wurden 10 Proben zu jeweils 4 ml entnommen. Diese Proben wurden dann auf den pH 6,5 eingestellt und jeweils auf ein Dowex-Säulchen (vgl. oben) gegeben. In derselben Serie wurden 10 Proben einer 0,4 N HClO_4 von jeweils 4 ml, die 2,5 μg Histamin pro ml enthielten, und 10 Proben von 4 ml aus dem Gemisch der Überstände, denen in einem Volumen von 0,1 ml 10 μg Histamin zugesetzt wurde, mitgeschickt. Mit diesem Vorgehen sollte die Variation des biochemischen Teils der Bestimmungsmethode für das authentische und für das aus dem Gewebe extrahierte Histamin, ferner für die Ausbeutebestimmung untersucht werden.

(2) Homogenisieren und Zentrifugieren

Dieser Abschnitt spielt beim dritten Schritt, wo Mikroproben von Biopsiegröße untersucht werden, eine besondere Rolle (Homogenisieren mit einem Mikroschaft am Ultraturrax). Aus jeweils 5 Resektionsmägen wurde ein größtmögliches Schleimhautstück von der Lamina muscularis propria abpräpariert und in ca. 20 Einzelstücke von einem Gewicht zu jeweils 1 g zerteilt. Diese Einzelstücke wurden gemischt (randomisiert), 10 Einzelproben und eine Probe aus den übrigen 10 bestehend (Pool -

bildung) gebildet. Diese insgesamt 11 Proben wurden dann homogenisiert und zentrifugiert. Aus den zusammengeschütteten Überständen des Pools wurden 10 Proben zu 4 ml genommen, von den Überständen der Einzelproben jeweils 4 ml (weiteres Vorgehen wie unter 3.2.1. beschrieben). Bei dieser Prüfung war eine weitgehend gleichmäßige Histaminverteilung in der Korpus-schleimhaut Voraussetzung, was für den Magen für Mensch, Hund und Schwein schon nachgewiesen wurde (Lorenz und Pfleger, 1968; Lorenz et al., 1969a, 1971).

(3) Ausmaß des Einflusses von der Größe der Schleimhautprobe auf die Variation der Methode

Die Schleimhautproben, hier Mikroproben, sollten die Größe von Biopsieproben haben. Auch hier wurde die Korpusschleimhaut von Magenresektaten verwendet; sie wurde jeweils in 11 Proben zu einem Gewicht von etwa 1 g zerlegt. Nach Mischen der Proben jedes einzelnen Magens wurde jeweils eine Probe mit einem neuen Schneideinstrument (Rasierklinge oder Skalpell) in kleine, etwa 5 mg schwere Stücke zerteilt. Die Mikroproben wurden wiederum gemischt. Zehn von ihnen wurden wie Biopsieproben behandelt, d.h. in eine feuchte Kammer gebracht, gewogen, in 4 ml 0,4 N HClO_4 eingebracht. Die übrigen 10 Makroproben wurden, wie oben beschrieben, weiter verarbeitet. Mikro- und Makroproben der Korpusschleimhaut eines Magens wurden als eine Serie an einem Tag behandelt. Wie bei (1) wurden zur Ausbeutebestimmung bei den Makroproben 20 μg Histamin zugesetzt, bei den Mikroproben dagegen nur 500 ng.

(4) Horizontale und vertikale Histaminverteilung in der Korpuschleimhaut und Variation der Methode

(a) Bei drei Patienten (2 Kontrollpersonen und 1 Patient mit Ulcus duodeni) wurden während einer Gastroskopie 10 Biopsieproben entnommen. Diese wurden sofort gewogen, in Perchlorsäure (vgl. oben) eingebracht und , wie unter 3.2.1. angegeben, weiter behandelt. Zu den Werten, die den Histamingehalt angaben, wurde der Variationskoeffizient bestimmt. Er galt als Maß für die Streuung der Methode zur Bestimmung des Histamingehaltes in Biopsieproben.

(b) Entsprechend der Empfehlung von Richterich (1968) wurden zur Verminderung des Variationskoeffizienten die Streuung der Werte nach Bildung von Mittelwerten aus drei Einzelwerten untersucht.

(c) Zur Ermittlung der Streuung von Einzelwerten im großen Kollektiv, zur Feststellung der Häufigkeitsverteilung und der Extremwerte wurden bei 104 Patienten und Kontrollpersonen die Variationskoeffizienten zu den Einzelwerten der Histaminkonzentrationen in Dreifachproben (3 Biopsieproben) ermittelt und mit dem bei Zehnerproben (siehe unter (a) dieses Abschnitts) gefundenen verglichen. Hierfür wurde eine spezielle Gewebeentnahme-Technik verwendet (vgl. Abb. 3), die auch zur Prüfung der Richtigkeit der Methode eingesetzt wurde.

Die Prüfung der Präzision erschien von Bedeutung, um die Relevanz der Einzelwerte abschätzen zu können, da als

Histamingehalt der Mittelwert der Werte aus 3 Einzelbestimmungen angegeben wurde und die mögliche Streuung dieser 3 Einzelwerte bekannt sein sollte.

(d) Schließlich wurde die Variation der Schichttiefe festgelegt, da diese für den Histamingehalt der Probe eine Rolle spielen konnte (Smith, 1959; Murray und Whyllie, 1964; Rärsänen, 1958). An Hand der mikroskopisch festgestellten tiefsten Schicht der Biopsieprobe wurden folgende Kriterien für die Schichttiefe von 1/3, 2/3 und 3/3 festgelegt (vgl. Abb. 4 und Abb. 5): 3/3 der Schleimhaut waren erfaßt, wenn die Lamina muscularis mucosae sichtbar war, 2/3 bei Miterfassen der Hauptzellen. Die Schichttiefe von 1/3 lag dann vor, wenn die Hauptzellen nicht mit erfaßt worden waren.

3.2.3.4. Richtigkeit der bestimmten Histamingehalte innerhalb desselben Tages

Die Richtigkeit der mit der Mikromethode gewonnenen Werte wurde durch Ausbeutebestimmung und durch Vergleich der mit der Makromethode bestimmten Werte geprüft. Bei der Mikromethode wurde die durch Entnahme bedingte Streuung der Werte weitgehend ausgeschlossen (vgl. Abb. 3). In einer weiteren Prüfung wurden die mit der Makromethode gewonnenen Ergebnisse mit denen bei biologischer Testung am isolierten Meerschweinchenileum beobachteten verglichen. Auch das Zeitintervall zwischen Entnahme und dem Enteiweißen der Proben spielte bei der Überprüfung der Richtigkeit eine Rolle. Das Ausmaß wurde in einer zeitlichen Verlaufskontrolle festgestellt.

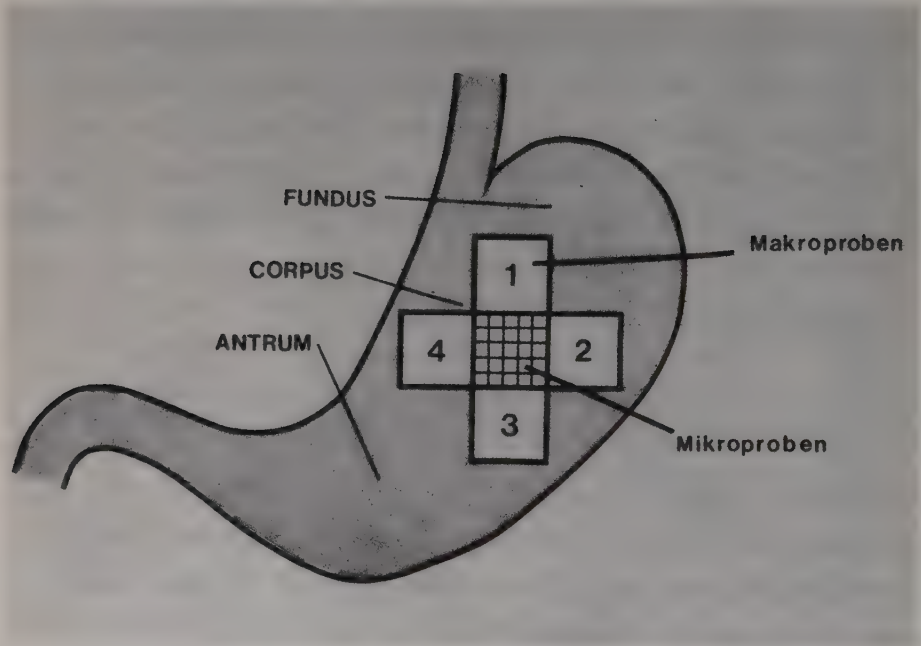


Abb. 5 : Anordnung der Gewebseentnahmestellen zur Prüfung der Präzision und Richtigkeit der Bestimmung des Histamingehaltes in Biopsieproben der Korpus Schleimhaut des menschlichen Magens

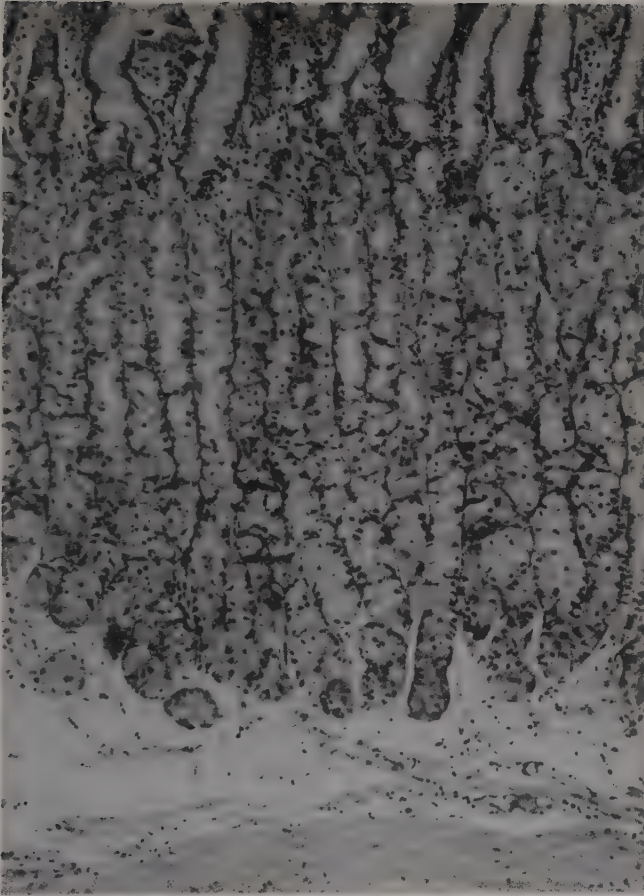


Abb. 4 : Histologischer Schnitt einer Biopsieprobe mit tiefster Schichttiefe bis zur Lamina muscularis mucosae
Man erkennt die Hauptzellen als dunkle Zellinseln im mittleren und unteren Abschnitt des Korpusdrüsenepithels
(Färbung wie unter 3.2.2. angegeben)

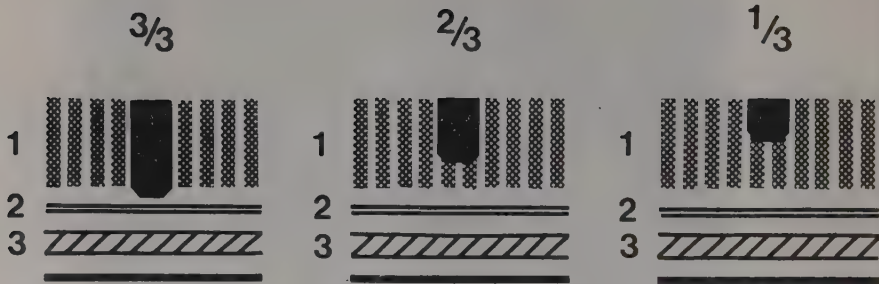


Abb. 5 : Schema für die Beurteilung der Schichttiefe von Gewebeproben, die mit der Biopsiezange gewonnen wurden.

1 : Mucosa

2 : Muscularis mucosa

3 : Muscularis propria

3.2.3.5. Präzision, relative Richtigkeit von Tag zu Tag (Qualitätskontrolle) und Reproduzierbarkeit der Werte

Ein Extrakt, aus den Geweben zahlreicher Biopsieproben gemischt, hätte den zu untersuchenden Proben am besten entsprochen. Er erscheint auch ausreichend stabil zu sein, denn eine Gewebsprobe von wenigen mg Gewicht dürfte eine Perchlorsäurelösung von 4 ml nur geringfügig beeinflussen. Dieser Extrakt wäre also zur Durchführung der Qualitätskontrolle am besten geeignet; leider war er zu Beginn der Untersuchungen noch nicht vorhanden und befindet sich auch jetzt noch im Aufbau. Die Qualitätskontrolle wurde deshalb mit Proben durchgeführt, die aus 500 ng in 4 ml 0,4 N HClO_4 gelöstem Histamin bestanden.

Am 26. 3. 1973 wurden 100 dieser Kontrollproben aus einem einzigen Ansatz hergestellt und tiefgefroren. Am folgenden Tag wurden 20 Stück davon wieder aufgetaut und mit der gesamten biochemischen Prozedur behandelt. Die gewonnenen Werte wurden entsprechend der mitbestimmten Ausbeute korrigiert, der Mittelwert, die 2 S.D.-Grenze (Warngrenze) und die 3 S.D.-Grenze (Aktionsgrenze) festgelegt. Die Korrektur der Werte nach der ermittelten Ausbeute erschien von vornherein notwendig, da die Ausbeute für jede Bestimmungsserie ermittelt werden mußte. Zu zwei Gewebsproben wurde authentisches Histamin (200 ng in 0,1 ml N HClO_4) zugesetzt und die mittlere Ausbeute bei dem biochemischen Vorgang berechnet. Der Gehalt der Gewebsproben sowie derjenige der Kontrollproben wurde entsprechend der Ausbeute auf 100% korrigiert. An jedem Tag, an dem eine Histaminbestimmung durchgeführt wurde, taute man jeweils 2 Kontrollproben auf und behandelte sie entsprechend den Biopsieproben. Der Mittelwert und die Differenz aus beiden gewonnenen

Werten wurden dann in eine Kontrollkarte eingetragen (Büttner et.al., 1971). Mit dem Mittelwert wurde die Präzision der Histaminbestimmung von Tag zu Tag kontrolliert, ferner die relative Richtigkeit. Die Differenz der beiden Werte war Ausdruck für die Präzision der Methode innerhalb eines Tages (Trends, Überschreitung der Aktionsgrenzen).

Die Luminiszenzwerte der bei dem biochemischen Teil der Methode verwendeten Reagenzien (Blanks) spielten für die Richtig- und Empfindlichkeit sowie für die Qualitätskontrolle eine große Rolle. Sie wurden auf zwei Arten gewonnen und entsprechend als Leer- oder Umkehrwert bezeichnet. Die Probe, die der Ermittlung des Leerwertes diente, bestand aus 4 ml 0,4 N HClO_4 und wurde wie die Homogenate der Organproben behandelt. Auf diese Weise gingen auch die Verunreinigungen der übrigen bei dem biochemischen Abschnitt verwendeten Reagenzien ein. Der Leerwert wurde pro Serie als Mittelwert aus den Einzelwerten zweier Proben bestimmt. Zur Ermittlung des Umkehrwertes wurden jeweils 0,4 ml aller verdünnten Eluate zusammengeschüttet, anschließend 1 ml dieses Gemisches nach Zugabe von 1 M Phosphorsäure mit o-Phthaldialdehyd versetzt. Für die Bestimmung wurde in der Regel der Leerwert herangezogen, da dieser meist größer als der Umkehrwert war (vgl. die Ergebnisse).

Die Reproduzierbarkeit der Histaminbestimmung wurde bei vier Patienten nachgeprüft, die in unterschiedlichen Zeitabständen zur Nachuntersuchung in die Sprechstunde für Magenkranke kamen.

3.2.4. Ermittlung der Histaminverteilung in Organen des Hundes vor und nach Gabe von Trypsin

Nachdem 11 Bastardhunde mit 20-25 mg Pentobarbital/kg i.v. narkotisiert worden waren, kanülierten wir ihre Arteria femoralis und bestimmten mit einem Statham Druckwandler den arteriellen Blutdruck. Dreißig Minuten nach Narkosebeginn wurde Trypsin (Rindertrypsin von Sigma, 2mal umkristallisiert, salzfrei, 5 mg/kg) in die Vena cava inferior injiziert. Unmittelbar vor der Injektion sowie 10 Minuten nach Erreichen der maximalen Hypotension wurden aus Magen, Darm und Leber, aus verschiedenen Muskeln und aus der Haut Gewebeproben von 1 g Gewicht zur Bestimmung des Histamingehaltes entnommen.

3.2.5. Statistische Verfahren

Bei Häufigkeitsverteilungen, die von der Normalverteilung abweichen, wurde das Median-Percentil-System für Lage- und Streuungskenngrößen gewählt. Die Signifikanz wurde mit dem Mann-Whitney-Test (U-Test entsprechend Sachs, 1974; Wilcoxon-Test nach Snedecor und Cochran, 1967) geprüft. Zur Prüfung der Zuverlässigkeit wurde das Mittelwert-Plus/Minus-Standardabweichung-System und der Variationskoeffizient benutzt, bei der Signifikanz der Student-t-Test und der t-Test für gepaarte Daten. Zur Bestimmung dieser Angaben stand der Olivetti-Tisch-Computer Programma 102 zur Verfügung.

4. ERGEBNISSE

4.1. Die Zuverlässigkeit der Methode zur Bestimmung des Histamingehaltes in durch Biopsie gewonnenen Gewebeproben der menschlichen Magenschleimhaut

Die Zuverlässigkeit einer klinisch-chemischen Methode ist gegeben, wenn folgende Voraussetzungen erfüllt sind (Richterich, 1968):

Eine ausreichende Empfindlichkeit der Methode muß gesichert sein;

Die Spezifität muß gegeben sein;

Die Richtigkeit und Präzision muß nicht nur am selben Tag, sondern auch

von Tag zu Tag gewährleistet sein;

Die Methode muß auch über einen längeren Zeitraum praktisch anwendbar sein.

Nur bei Erfüllung dieser Voraussetzungen ist es möglich, den Histamingehalt in Biopsieproben der menschlichen Korpus-schleimhaut sowie Veränderungen desselben während eines längeren Zeitraumes festzustellen.

4.1.1. Die Empfindlichkeit der Methode

Die Biopsieproben haben ein Gewicht von nur wenigen Milligramm; die darin vorkommende Histaminmenge liegt im Nanogrammbereich. Die Empfindlichkeit der Methode zur Bestimmung des Histamingehaltes in Makroproben (Gewicht: 1 g) mußte also erhöht werden. Die zwei Eichkurven in der Abb. 6 lassen erkennen, daß die Empfindlichkeit um das 50fache gesteigert wurde. Die linke Seite

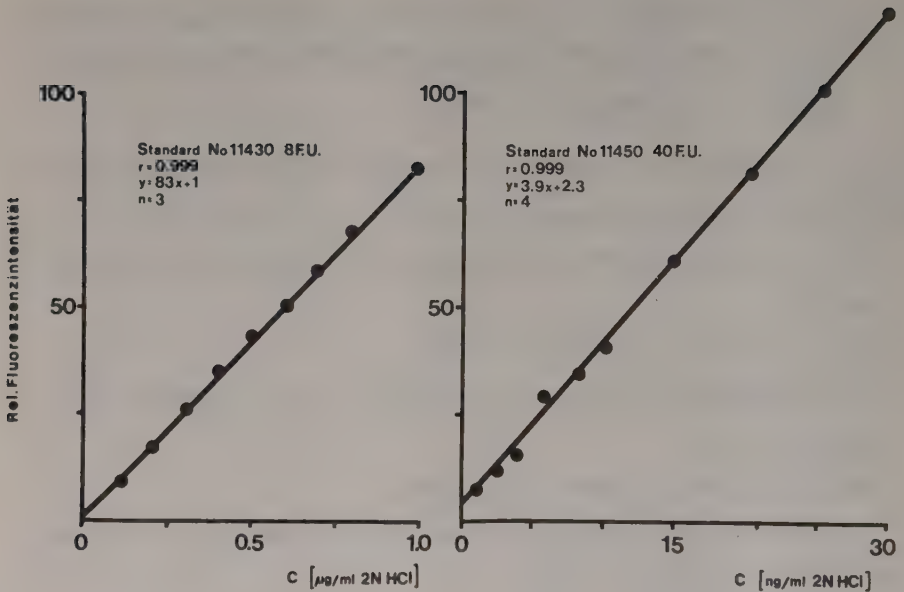


Abb. 6 : Eichkurve der Methode zur Bestimmung des Histamingehaltes in Geweben

links : für Makroproben von menschlicher Magenschleimhaut
und verschiedenen anderen Geweben von Mensch,
Affe und Hund

rechts : für Mikroproben der menschlichen Magenschleimhaut

C : Histaminkonzentration

Fluoreszenzintensität in Skalenteilen (F.U.)

der Abb. 6 zeigt eine Eichkurve der Methode für Makroproben; hier entspricht eine Histaminkonzentration von $1 \mu\text{g/ml}$ 2 N HCl 80 Fluoreszenzeinheiten (F.U.). Die rechte Seite enthält eine Eichkurve der für die Mikroproben modifizierten Methode; eine Histaminkonzentration von 20 ng/ml 2 N HCl entspricht etwa 80 Fluoreszenzeinheiten (F.U.). Eine Biopsieprobe, die nur 1 ng Histamin pro mg Gewicht enthält, braucht lediglich ein Gewicht von 1 mg zu haben, um ihren Histamingehalt bestimmbar werden zu lassen. Abb. 7 zeigt die Gewichte der Biopsieproben; sie waren alle schwerer als 1 mg .

Die Empfindlichkeit der Methode zur Bestimmung des Histamingehaltes in Biopsieproben ist also ausreichend gesichert.

4.1.2. Die Spezifität der Methode

Zur Kontrolle der Spezifität sind von Lorenz et al. (1976) spezifische und relativ unspezifische Verfahren angegeben worden (vgl. Tab. 4). Die hier verwendeten Verfahren und die daraus gewonnenen Erkenntnisse waren:

- (1) Vergleich des Fluoreszenzspektrums von authentischem Histamin mit dem des Stoffes, welcher aus dem durch Biopsie gewonnenem Gewebe der Magenschleimhaut zweier Patienten isoliert wurde.

Ergebnis: Die Spektren stimmen überein (Abb. 8).

- (2,3) Vergleich des Einflusses von Formaldehyd und von 2 Stunden Kochen auf die durch o-Phthaldialdehyd induzierte Fluoreszenz bei Histamin und dem Stoff, der aus der Biopsieprobe zweier Patienten gewonnen wurde.

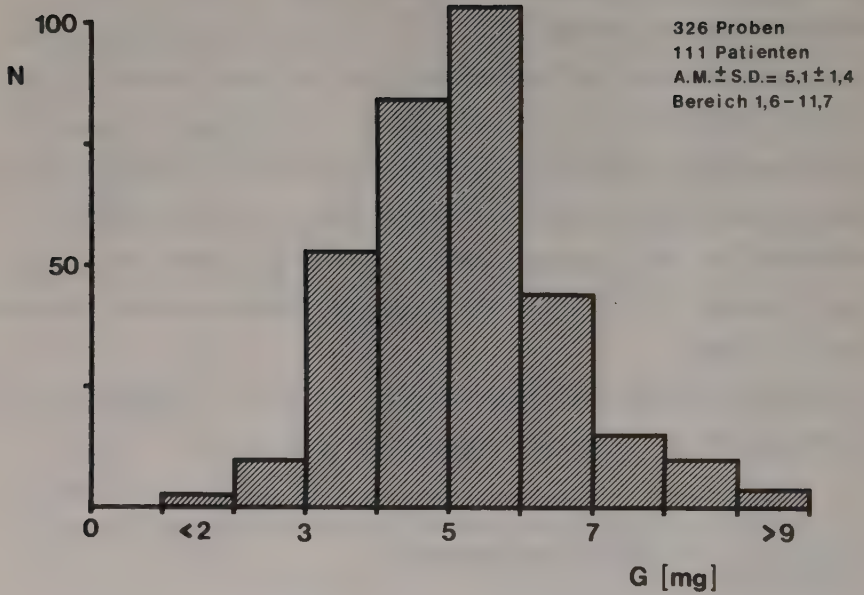


Abb. 7 : Histogramm der Gewichte von Biopsieproben aus der Korpus-
schleimhaut des menschlichen Magens

G : Gewichte der Proben
N : Anzahl der Proben

1. Relativ unspezifische Verfahren:

Fluoreszenzspektren

Auftreten und Verschwinden der Fluoreszenz bei 0° C und 21° C in Abhängigkeit von der Zeit

Hemmung der Fluoreszenzbildung in Gegenwart von 1 M Formaldehyd

Verschwinden der Fluoreszenz nach zweistündigem Kochen

Vorfinden gleicher Mengen bei Anwendung verschiedener Isolationsverfahren (Korrektur nach Ausbeute)'

2. Spezifische Verfahren:

Abbau durch gereinigte Diaminoxidase (verschiedene Quellen, gleiche Reaktionsgeschwindigkeit) und gereinigte Histaminmethyltransferase. Verschwinden der Fluoreszenz und Bildung von ^{14}C - γ -Methylhistamin

Bioassays: Meerschweinchen-Ileum und Blutdruck der Katze unter Verwendung geringer Dosen von spezifischen H_1 -Rezeptor-Antagonisten

Dünnschichtchromatographie

Elementaranalyse

Schmelzpunktbestimmung

Gaschromatographie-Massenspektrometrie

Tab. 4 : Zusammenstellung spezifischer und relativ unspezifischer Verfahren bei der Ermittlung der Spezifität der Histaminbestimmung

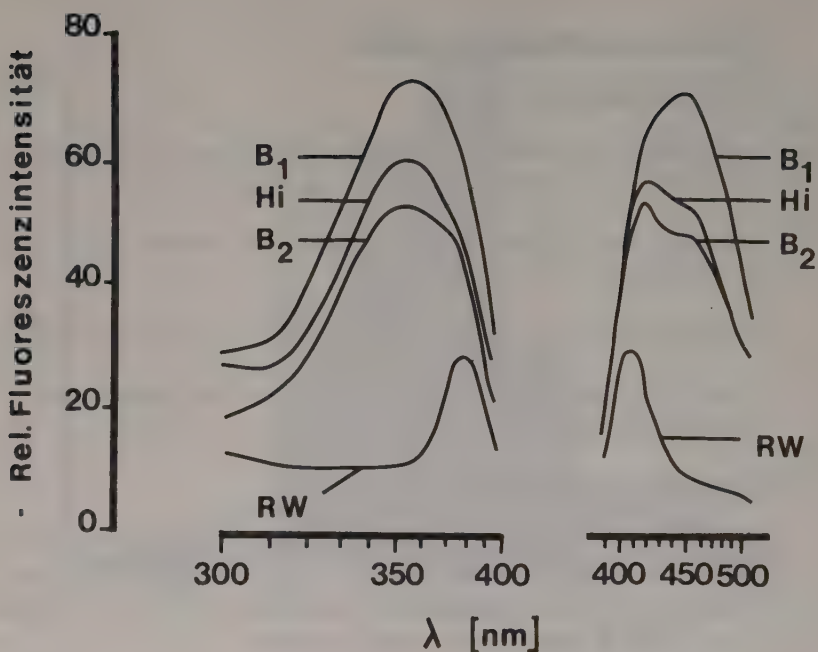


Abb. 8 : Fluoreszenzspektren von authentischem Histamin und der aus Biopsieproben isolierten Substanz

- λ : Wellenlänge in nm
Hi : Kurve für authentisches Histamin
B₁ : Kurve für den aus der Biopsieprobe des Patienten 1 isolierten Stoff
B₂ : Kurve für den aus der Biopsieprobe des Patienten 2 isolierten Stoff
RW : Kurve der Reagentien (Blank)

Ergebnis: Die Beeinflussung der Fluoreszenz ist gleich (Tab. 5).

- (4) Vergleich der mit der Makro- und Mikromethode ermittelten Histaminkonzentration der Schleimhaut eines resezierten Magens.

Ergebnis: die Werte stimmen annähernd überein (siehe Tab. 13 und unter 4.1.4.).

Die Identität des durch die Makromethode bestimmten Stoffes mit Histamin wurde schon früher nachgewiesen (siehe Lorenz et al., 1973). Tab. 6 führt die hier verwendeten Verfahren zum Nachweis der Spezifität beider Methoden für Histamin auf. An Hand dieser Befunde läßt sich sagen, daß die Spezifität hinreichend gesichert ist.

4.1.3. Die Präzision der Methode innerhalb desselben Tages

Tab. 7 stellt eine Zusammenstellung der Schritte dar, von denen die Präzision abhängt. Das Ausmaß der Beeinflussung durch die einzelnen Schritte wird im nun folgenden Teil durch den Variationskoeffizienten angegeben.

(1) Der biochemische Abschnitt

Bei Verwendung von Histamin in Perchlorsäure betrug der Variationskoeffizient nur $3,9 \pm 0,6\%$, bei dem Gemisch der Überstände von zentrifugierten Homogenaten $6,4 \pm 1,8\%$ ($p < 0,02$) und bei Verwendung der Überstände mit Histaminzusatz $5,0 \pm 2,2\%$ (n.s.) ($n=5$, Student-t-Test).

Nach Bergmeyer (1970) sollte der Variationskoeffizient einer klinisch-chemischen Bestimmungsmethode unter 10% liegen. Die Präzision des biochemischen Abschnittes ist also ausreichend. Tab. 8 zeigt ein Beispiel zur Ermittlung des Variationskoeffi-

Fluoreszieren- des Reaktions- gemisch	Fluoreszenzintensität F in F.U. der Reaktionsgemische		
	ohne Beein- flussung	bei Formal- dehyd	bei 2-stündi- gem Kochen
Reagentienleer- wert	8	10	18
Histamin (10 ng/ml)	50	29	26
Person Nr. 1 (1,0 ml)	46	28	23
Person Nr. 2 (1,0 ml)	68	30	33

Tab. 5 : Vergleich des Einflusses von Formaldehyd und zweistündi-
gem Kochen auf die fluoreszierenden Reaktionsgemische zum
Nachweis von Histamin in Biopsieproben.

Es ist jeweils der Mittelwert aus zwei Bestimmungen ange-
geben.

1. Fluoreszenzspektren^{x)}
2. Formaldehydtest^{x)}
3. Kochtest^{x)}
4. Vergleich der bei der Mikro- und Makromethode erzielten Ergebnisse
 - a. Vorfinden gleicher Mengen bei Anwendung verschiedener Isolationsverfahren^{x)}
 - b. Fluoreszenzspektren^{x)} bei der Makromethode
 - c. Biologische Methode am isolierten Meerschweinchen-Ileum unter Verwendung niedriger Dosen von Mepyramin und Antazolin^{xx)} (bei Makromethode)

Tab. 6 : Die zum Nachweis der Spezifität der Methode für Histamin benutzten Verfahren und Kriterien

x) : relativ unspezifische Verfahren
xx) : spezifisches Verfahren

1. Der biochemische Abschnitt
(Reinigung und Kondensation)
2. Homogenisieren und Zentrifugieren
3. Entnahme und Wiegen der Biopsien
4. Horizontale und vertikale Histaminverteilung in dem
Magenareal, dem die Biopsien entnommen werden

Tab. 7 : Die einzelnen Schritte der Methode zur Bestimmung des Histamingehaltes in menschlicher Korpusschleimhaut, von denen die Präzision im wesentlichen abhängt.

zienten einer Versuchsreihe.

(2) Homogenisieren und Zentrifugieren

Dieser Abschnitt der Methode beeinflusst die Präzision der Methode nicht unerheblich.

Bei 10 getrennt bearbeiteten Einzelproben zu jeweils 1 g stieg der Variationskoeffizient auf $9,1 \pm 2,5\%$ an ($n=5$, $p < 0,05$, Student-t-Test). Für die 10 Proben aus dem Überstand des zentrifugierten Homogenates der Magenschleimhaut betrug er $6,0 \pm 1,3\%$. Tab. 9 zeigt ein Beispiel für die Untersuchung dieses Arbeitsganges.

(3) Die Größe der Schleimhautprobe

Um festzustellen, inwieweit die Größe der Schleimhautprobe die Präzision der Bestimmungsmethode beeinflusst, wurde jeweils der Variationskoeffizient für die in den Makro- und Mikroproben gefundenen Histaminkonzentrationen ermittelt und miteinander verglichen. Tab. 10 zeigt ein Beispiel. Bei 5 Versuchsserien betrug der Mittelwert des Variationskoeffizienten für den Histamingehalt in Makroproben $6,7 \pm 2,9\%$, der für die Mikroproben war mit $13,6 \pm 2,1\%$ signifikant höher ($p < 0,005$, Student-t-Test). Zwischen der Streuung des Histamingehaltes in den Mikroproben und dem Gewicht derselben ließ sich keine Beziehung erkennen.

(4) Horizontale und vertikale Histaminverteilung in dem Magengebiet, aus dem die Schleimhautproben gewonnen wurden

(a) Bei der Bestimmung der Histaminkonzentrationen in 10 Proben der Korpusschleimhaut, die bei einem Patienten mit der Biopsiezange gewonnen wurden, nahm die Präzision noch weiter ab. Bei 3 Versuchsserien betrug der arithmetische Mittelwert

Nummer der Probe	Fluoreszenz der Proben in F.U.		
	authent. Histamin	Gemisch ^{x)}	Gemisch ^{x)} und authent. Histamin
1	113	31	150
2	122	32	153
3	119	32	147
4	120	32	141
5	113	33	147
6	117	29	147
7	115	30	144
8	113	29	150
9	120	29	153
10	123	30	156
A.M. $\pm$ S.D.	118 $\pm$ 4	31 $\pm$ 1,5	149 $\pm$ 4,5
VK%	3,4	4,8	3,0

Tab. 8 : Meßergebnisse bei einer Versuchsserie zur Ermittlung der Präzision des biochemischen Abschnitts der Bestimmungsmethode und die Ermittlung des Variationskoeffizienten

F.U. : Fluoreszenzeinheiten

x) : Gemisch der Überstände von zentrifugiertem Homogenat der Korpusschleimhautabschnitte

A.M. $\pm$ S.D. : arithmetischer Mittelwert plus/minus Standardabweichung

VK% : Variationskoeffizient; $VK\% = \frac{S.D.}{A.M.} \times 100$

Nummer der Probe	Fluoreszenz der Proben in F.U.	
	10 Proben aus Pool	10 Einzelproben
1	59	43
2	59	45
3	53	53
4	55	55
5	59	56
6	57	56
7	57	49
8	59	46
9	58	45
10	52	46
A.M. $1-10 \pm$ S.D. VK%	$57 \pm 2,5$ 4,4	49 ± 5 10,2

Tab. 9 : Meßergebnisse einer Versuchsserie zur Ermittlung des Einflusses von Homogenisieren und Zentrifugieren auf die Präzision der Bestimmungsmethode

Nummer der Probe	Histaminkonzentrationen in Korpusschleimhaut bei	
	Makroproben in $\mu\text{g/g}$ $G_{1-10} = 1 \text{ g}$	und Mikroproben in ng/mg $G_{1-10} = 4,4 \dots 10,1 \text{ mg}$
1	81,5	77
2	75	74,5
3	79,5	79
4	83,7	65
5	81,5	60
6	79,5	72
7	71	79
8	66,5	77
9	75	89
10	77,2	67
A.M. $_{1-10} \pm \text{S.D.}$ VK%	$77 \pm 5,3$ 6,9	74 ± 8 10,8

Tab. 10 : Vergleich der ermittelten Histaminkonzentrationen und Variationskoeffizienten bei Makro- und Mikroproben

G : Gewicht der Proben

der Variationskoeffizienten 21,3% (siehe Tab. 11). Damit lag er erheblich über dem, der für die Mikroproben ermittelt wurde. In einem Bereich von + 2 S.D. bis - 2 S.D. beträgt die Streuung der Werte 80%.

(b) Durch Benutzung von Dreifachproben für die Bestimmung des Histamingehaltes ließ sich die Streuung der Werte erheblich verringern (vgl. Tab. 12). Der Variationskoeffizient der Werte für die Histaminkonzentrationen in 9 Einzelproben sank von $21,3 \pm 7,4\%$ auf $9,0 \pm 2,5\%$ um mehr als die Hälfte und lag damit im Bereich der klinisch-chemischen Methoden (Bergmeyer, 1970).

(c) Die Streuung der zu einer Dreifachprobe gehörenden drei Einzelwerte betrug im Extremfall 63%, in einer Vertrauensgrenze von 95% jedoch nur 40% und die mittlere 21% (vgl. Abb. 9). Dieses Ausmaß der Streuung, das sich ergab aus sämtlichen (111) bei den 104 Kontrollpersonen und Patienten durchgeführten Bestimmungen, paßt gut zu dem bei den Zehnerproben ermittelten Variationskoeffizienten von 21,3%. Daraus ergibt sich aber auch, daß selbst ein von den zwei anderen Werten einer Dreifachprobe erheblich abweichender Wert auf jeden Fall mit berücksichtigt werden muß.

(d) Die Schichttiefe der Magenschleimhaut, die bei der Probenentnahme mit der Biopsiezange erreicht wurde, variierte stark: Bei 55% der Fälle wurde sie zu 2/3, bei 27% der Fälle zu 1/3 und bei 18% der Fälle zu 3/3 erfaßt. Diese Streuung der erreichten Schichttiefen könnte ebenfalls die Präzision der Methode zur Histaminbestimmung beeinflussen haben (vgl. die Diskussion).

Nummer der Probe	Histaminkonzentration in ng/mg der Proben von		
	Patient 1	Patient 2	Patient 3
1	12,9	76,8	13,5
2	17,0	67,2	11,2
3	17,3	74,4	13,6
4	14,6	74,4	17,4
5	32,0	69,6	21,1
6	17,5	64,8	15,9
7	18,2	104,4	17,0
8	13,1	72,0	13,3
9	24,3	72,0	16,0
10	21,6	-	18,9
A.M. 1-10 $\pm$ S.D. V. :	18,9 $\pm$ 5,8 31,0	75,1 $\pm$ 11,6 15,4	16,9 $\pm$ 3,0 17,5

Tab. 11 : Histaminkonzentrationen in 9-10 Einzelproben der Korpus-schleimhaut von 3 Patienten, die mit der Biopsiezange gewonnen wurden.

	Kriterien für die Streuung der Werte	Patient 1		Patient 2		Patient 3
9 Einzel- proben	A.M. 1-9 $\pm$ S.D.	18,5 $\pm$ 5,8		75,0 $\pm$ 11,0		16,5 $\pm$ 2,9
	Vk%	31,2		14,7		18,0
	A.M. $\cdot$ Vk% $\pm$ S.D.			21,3 $\pm$ 7,4		
3 Drei- fach- proben	A.M. 1-3	15,7		72,5		16,1
	A.M. 4-6	21,4		69,5		18,1
	A.M. 7-9	18,6		82,5		15,5
	A.M. 1-3, 4-6, 7-9 $\pm$ S.D.	18,5 $\pm$ 2,3		75,0 $\pm$ 5,7		16,5 $\pm$ 1,1
	Vk%	12,5		7,6		6,9
	A.M. $\cdot$ Vk% $\pm$ S.D.			9,0 $\pm$ 2,5		

Tab. 12 : Erhöhung der Präzision der Methode durch Benutzung von Dreifachproben zur Bestimmung des Histamingehaltes
(Methode Richterich, 1968).

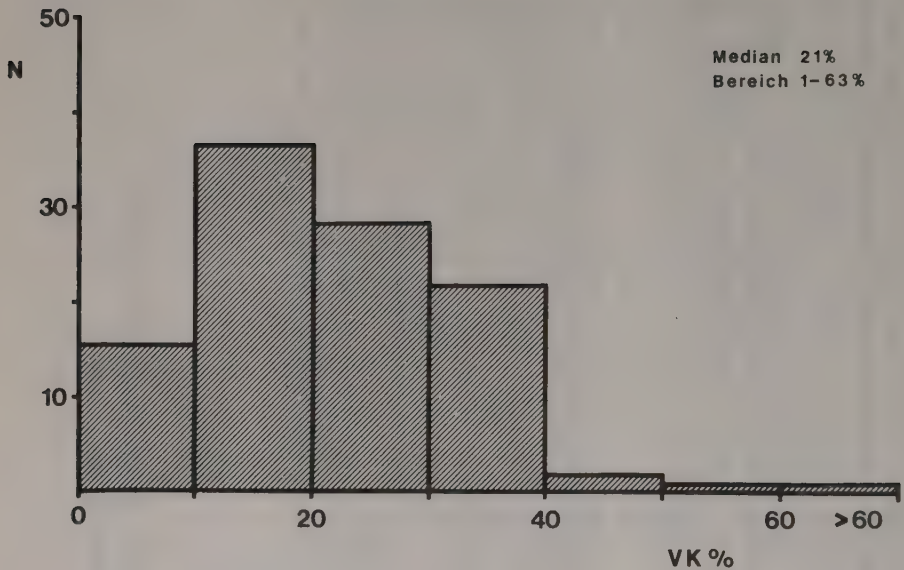


Abb. 9 : Streuung der Histaminkonzentrationen innerhalb von Dreifachbestimmungen bei 111 Biopsieentnahmen an 104 Patienten.

N : Anzahl der Dreifachproben
VK% : Variationskoeffizient

4.1.4. Richtigkeit der bestimmten Histamingehalte innerhalb des- selben Tages

Von der den Biopsieproben zugesetzten Histaminmenge wurde bei allen Bestimmungsserien im Mittel 89% wiedergefunden (Ausbeute). Der auf die Reinigungsprozedur zurückzuführende Verlust wurde bei der Ermittlung der Histaminkonzentration in Schleimhautproben berücksichtigt. Dabei wurde jedoch die jeder Serie eigenen Ausbeute und nicht der Mittelwert aller Ausbeuten zugrunde gelegt. Die Ausbeute einer Serie ergab sich aus dem Mittelwert der Werte zweier Proben (siehe weiter unten), die mit dieser Serie mitliefen.

Eine Gegenüberstellung der in Makro- und Mikroproben bestimmten Histaminkonzentrationen zeigt die Tab. 13 (vgl. auch Abb. 3).

Die Mittelwerte der in Mikroproben gefundenen Histaminkonzentrationen waren um 7% niedriger als diejenigen der Makroproben. Der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant.

Ein von Lorenz et al. (1973) durchgeführter Vergleich der mit der fluorometrischen Bestimmungsmethode für Histamin in Makroproben ermittelten Ergebnisse mit denjenigen, die bei biologischer Bestimmung am isolierten Meerschweinchenileum gefunden wurden, hatte ergeben, daß die Mittelwerte ($n=10$) mit einer Abweichung von nur 3% gut übereinstimmen. Ein Zeitintervall von 20 Minuten zwischen Entnahme und Enteiweißen der Probe hatte keinen Einfluß auf die Histaminkonzentrationen.

Nummer der Bestimmungsserie	Histaminkonzentrationen in menschlicher Magenschleimhaut	
	bei Makroproben in $\mu\text{g/g}$; A.M., n=4	bei Mikroproben in ng/mg; A.M., n=10
1	51	44
2	64	60
3	33	34
4	80	74
5	77	74
A.M. $\pm$ S.D.	61 $\pm$ 19	57 $\pm$ 18

Tab. 13 : Gegenüberstellung der jeweils in Mikro- und Makroproben desselben Magens bestimmten durchschnittlichen Histaminkonzentrationen
(Zur Prüfung der Richtigkeit der Methode)

4.1.5. Präzision, relative Richtigkeit von Tag zu Tag (Qualitätskontrolle) und Reproduzierbarkeit der Werte

Abb. 10 zeigt die Kontrollkarte, in welche die Werte eingetragen sind, die bei der Bestimmung des Histamingehaltes in den Kontrollproben ermittelt wurden.

Im oberen Teil der Abbildung, in der Mittelwertskontrollkarte, sind die Mittelwerte der bestimmten Histaminkonzentrationen von jeweils 2 Kontrollproben eingetragen. Der Vergleich dieser Werte gibt über die Präzision von Tag zu Tag Aufschluß. Die geringe Abweichung dieser Werte vom Mittelwert (Linie $\bar{x}$) der Histaminkonzentration, die am 27. 3.73 in 20 Kontrollproben bestimmt wurden, drückt die relative Richtigkeit aus. Weiterhin gibt ein Lagevergleich der bestimmten mittleren Histaminmengen untereinander Auskunft über das Auftreten von Richtungen (Trends), in welchen sich die ermittelten Werte bewegen, wodurch ein sich langsam in die Methode einschleichender systematischer Fehler angezeigt wird.

Im unteren Teil der Abbildung sind jeweils die Differenzen zwischen den Histaminkonzentrationen, die in den zwei Kontrollproben bestimmt wurden, eingezeichnet (Bereichskontrollkarte). Sie geben Auskunft über die Präzision der Methode an ein und demselben Tag.

Wie die Kontrollkarte zeigt, haben die Werte die Aktionsgrenze bis auf ein einziges Mal nicht überschritten. Dies wäre jedoch nicht erreicht worden, wenn die Werte nicht nach der für jede Serie ermittelten Ausbeute korrigiert worden wären. Tab. 14 gibt die Variation der Ausbeute von Serie zu Serie wieder. Sie schwankte zwischen 67% und 115% und betrug im Mittel 89%.

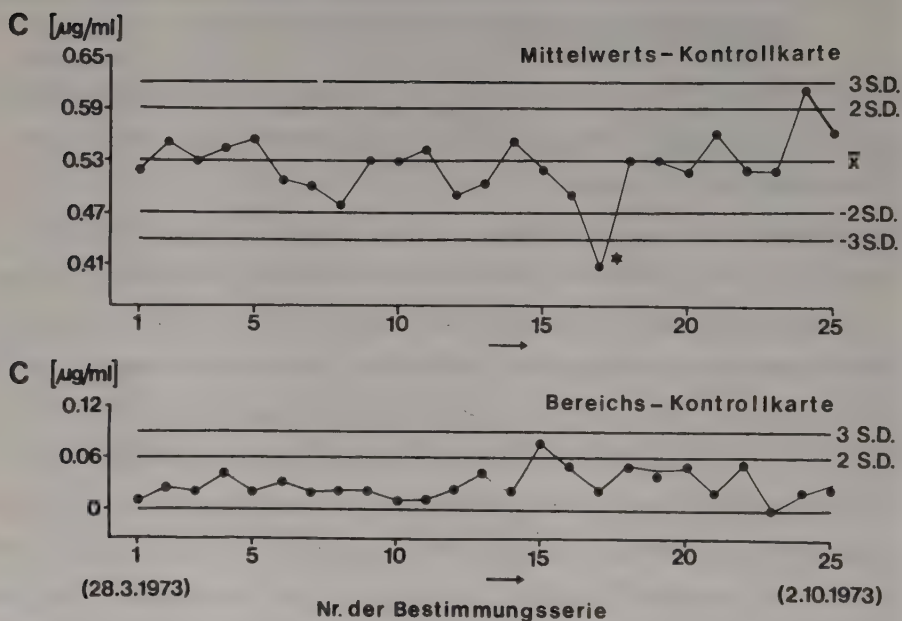


Abb. 10 : Kontrollkarte bei der Qualitätskontrolle
(doppelte Standardkontrollkarte)

Der mit einem Stern markierte Wert für die aus zwei Kontrollproben gemittelte Histaminmenge hat die Aktionsgrenze überschritten. Die Ergebnisse der zugehörigen Bestimmungsserie mußten verworfen und der Fehler gesucht werden.

C : Histaminkonzentration

Nummer der Bestimmungsserie	Ausbeute (%)
1	103
2	69
3	89
4	114
5	85
6	115
7	108
8	71
9	71
10	79
11	67
12	84
13	81
14	103
($\bar{x} \pm S.D.$) Gesamter Zeitraum	89 $\pm$ 17

Tab. 14 : Die gemittelten Ausbeuten (aus 2 Proben) der verschiedenen Bestimmungsserien

Als Ergebnis kann also festgehalten werden, daß die relative Richtigkeit, die Präzision von Serie zu Serie und an ein und demselben Tag für die Bestimmungsmethode gewährleistet war.

Die starke Schwankung der Ausbeute von Serie zu Serie ist wahrscheinlich auf die unterschiedliche Zubereitung des Ionenaustauschers zurückzuführen.

Leer- und Umkehrwert (Blanks) waren hauptsächlich bei der Bestimmung sehr kleiner Histaminmengen von Bedeutung, wie sie beispielsweise auch im Blutplasma vorgefunden werden (Lorenz et al., 1972a, 1974a).

Der Reagenzienleerwert war meist größer als der Umkehrwert (vgl. Tab. 15); dies ließ eine Verunreinigung der Geräte und der Glaswaren mit Spuren von Histamin vermuten.

Für die Errechnung des Histamingehaltes einer Probe aus der gemessenen Fluoreszenz wurde daher auch immer der Leerwert berücksichtigt.

Der Vergleich des gefundenen Histamingehaltes in zwei Dreifachproben, welche in einem gewissen zeitlichen Abstand am Patienten entnommen wurden, zeigt, daß die Reproduzierbarkeit ebenfalls gewährleistet ist (siehe Tab. 16).

Die Abweichung betrug bei einer der vier untersuchten Personen 27%, bei den drei anderen etwa 10%; sie war damit nicht größer als diejenige, welche für die Einzelwerte bei Dreifachproben gefunden wurde.

Nummer der Serie	Reagentienleer- wert in F.U.	Umkehrwert in F.U.	Differenz
1	12	6	6
2	10	6	4
3	10	6	4
4	15	14	1
5	12	11	1
6	15	10	5
7	16	8	8
8	14	11	3
9	16	15	1
10	11	11	0
11	12	10	2
12	12	13	-1

Tab. 15 : Leer- und Umkehrwerte in verschiedenen Bestimmungs-
serien

Name	Datum der Endoskopie	Histaminkonzentra- tionen der Einzel- proben in ($\mu\text{g/g}$)	Mittel- wert ($\mu\text{g/g}$)	Ab- weichung (%)
B. H.	23. 7. 73	39,2 49,2 64,5	51,0	27
	19. 9. 73	35,2 38,4 37,4	37,0	
Schö. H.	30. 4. 73	55,5 108,0 72,5	78,7	12
	14. 8. 73	59,5 71,5 76,5	69,2	
Schr. H.	21. 9. 73	39,1 50,4 28,7	39,4	10
	25. 9. 73	46,4 40,3 44,9	43,9	
H. W.	16. 4. 73	28,8 53,1 53,4	45,1	9
	30. 4. 73	47,3 34,6 40,8	40,9	

Tab. 16 : Reproduzierbarkeit der Bestimmung des Histamingehaltes in Biopsieproben bei denselben Patienten in verschiedenem zeitlichen Abstand. Die Abweichung des ersten Ergebnisses von dem zweiten ist in % angegeben.

4.2. Vorkommen und Verteilung von Histamin bei Mensch, Affe und Hund im Magen und in anderen Organen

Die ermittelten Histaminkonzentrationen in menschlichen Organproben und in denen von Versuchstieren, welche häufig in der experimentellen Chirurgie benutzt werden, sind in Tab. 17 aufgeführt. Proben aus dem Gastrointestinaltrakt und der Lunge sind besonders reich an Histamin. Die höchsten Konzentrationen sind in Dünndarm und Lunge des Affen sowie im Darm des Hundes gefunden worden. Die Freisetzung eines sehr kleinen Prozentsatzes der in den Organen enthaltenen Histaminmengen kann einige mg betragen. Die äußerst starke Beeinflussung des Kreislaufes ist aus pharmakologischen Experimenten bekannt.

Die Untersuchung der topographischen Verteilung des Histamins in der menschlichen Magenschleimhaut und in der von Tieren zeigt, daß in Fundus und Korpus etwa gleiche Konzentrationen vorliegen. Das Antrum weist jedoch nur 50-60% der in den beiden proximalen Magenabschnitten gefundenen Konzentrationen auf.

Untersuchungen von Lorenz et al. (1969a) am Leichenmaterial ergaben ebenfalls, daß die Histaminkonzentrationen im menschlichen Antrum niedriger als in Fundus und Korpus sind. Dieser Befund wurde nochmals überprüft, indem Biopsieproben der Magenschleimhaut von 3 Patienten (zwei mit Ulcus duodeni, einer mit alimentärer Fettsucht) untersucht wurden (siehe Tab. 18). Auch hier erwies sich der Unterschied der Histaminkonzentrationen im Fundus und Korpus als gering; im Antrum fand sich jedoch eine um die Hälfte niedrigere Konzentration.

Histamingehalt pro Frischgewicht der Probe in µg/g

	N		Afie (n=6)	Hund (n=7)
		Mensch		
Magen				
Funduswand	5	14,8 ± 5,6 ^x	82,6 ± 43,5	101 ± 15
Korpuswand	23	16,2 ± 8,0 ^x	97,0 ± 55,3	117 ± 40
Antrumwand	24	10,0 ± 4,4 ^x	59,9 ± 33,4	69,3 ± 24,7
Duodenum	3	10,4 ± 8,2	113 ± 46	115 ± 18
Jejunum	10	13,7 ± 7,9	138 ± 75	145 ± 26
Ileum	13	16,5 ± 6,0	70,7 ± 36,3	83,4 ± 16,8
Appendix	3	11,9 ± 1,1	37,1 ± 10,3	
Colon	9	9,1 ± 5,5	51,0 ± 9,9	71,6 ± 21,3
Sigma	16	7,6 ± 3,8		
Rectum	17	7,9 ± 5,0	41,2 ± 15,4	31,2 ± 8,8
Leber	33	3,9 ± 2,6	2,7 ± 1,7	38,3 ± 16,0
Milz	6	3,7 ± 1,5	3,3 ± 3,4	20,9 ± 10,5
Lunge	10	22,7 ± 17,1	263 ± 224	63,8 ± 45,4
Niere	3	1,8 ± 0,5	9,5 ± 8,1	1,1 ± 0,8
Bauchhaut	3	5,3 ± 3,8	6,8 ± 4,4	18,5 ± 7,0
Muskel (Rectus abdominis)	7	1,8 ± 0,8	4,4 ± 3,2	1,9 ± 0,8

Tab. 17 : Histaminkonzentrationen in verschiedenen Geweben von Mensch, Afie und Hund
plus/minus Standardabweichung

N : Anzahl der untersuchten Organe; n : Anzahl der untersuchten Tiere

x : Histamingehalt der Schleimhaut

Name	Histamingehalt in verschiedenen Magenabschnitten ($\mu\text{g/g}$)		
	Fundus	Korpus	Antrum
H. W.	36,0	45,1	23,7
B. H.	90,5	61,3	35,3
L. H. J.	51,6	42,8	29,1
A.M.	59,4	49,7	29,4

Tab. 18 : Topographische Verteilung von Histamin in der Magenschleimhaut von 3 Patienten

Der angegebene Histamingehalt ist der Mittelwert der 3 aus einer Dreifachprobe gewonnenen Werte

4.3. Histaminspiegel bei den untersuchten Patienten

4.3.1. Histaminspiegel in der Korpusschleimhaut von Kontrollpersonen

Das für die Histaminkonzentrationen in der Magenschleimhaut von Kontrollpersonen angefertigte Histogramm läßt eine annähernd normale Verteilung erkennen (siehe Abb. 11). In Abb. 11 und Tab. 19 sind nur die bei den Männern gefundenen Konzentrationen aufgeführt. Tab. 19 zeigt auch, daß eine ausgeprägte Abhängigkeit zwischen Histamingehalt der Korpusschleimhaut und dem Alter der Patienten besteht. Addiert man die bei Männern und Frauen gefundenen Konzentrationen ($n=31$), so ergibt sich eine mittlere Konzentration von $40,7 \mu\text{g/g}$ bei einer Streuung (1.-3. Quartil) im Bereich von $31,4-46,1 \mu\text{g/g}$; bei Betrachtung der Werte nach Geschlecht getrennt, ergab sich bei Männern ein Median von $42,6$ ($31,8-49,6$) $\mu\text{g/g}$ (1.-3. Quartil, $n=21$) und bei Frauen ein Median von $35,8$ ($24,5-46,3$) $\mu\text{g/g}$ (1.-3. Quartil, $n=10$). Der Median der Konzentrationen der Frauen ist damit um 16% - jedoch nicht signifikant - niedriger als bei Männern.

4.3.2. Histaminspiegel in der Korpusschleimhaut von Patienten mit chronischem Ulcus duodeni

Da unter den 18 Patienten mit chronischem Ulcus duodeni nur eine einzige Frau war und diese gleichzeitig noch ein Magengeschwür hatte (Dragstedt-Kombination), können für diese Patientengruppe nur Werte für Männer angegeben werden. Abb. 11 zeigt, daß in dem für diese Patienten angefertigten Histogramm keine Normalverteilung, sondern eher eine logarithmische Normalverteilung vorliegt.

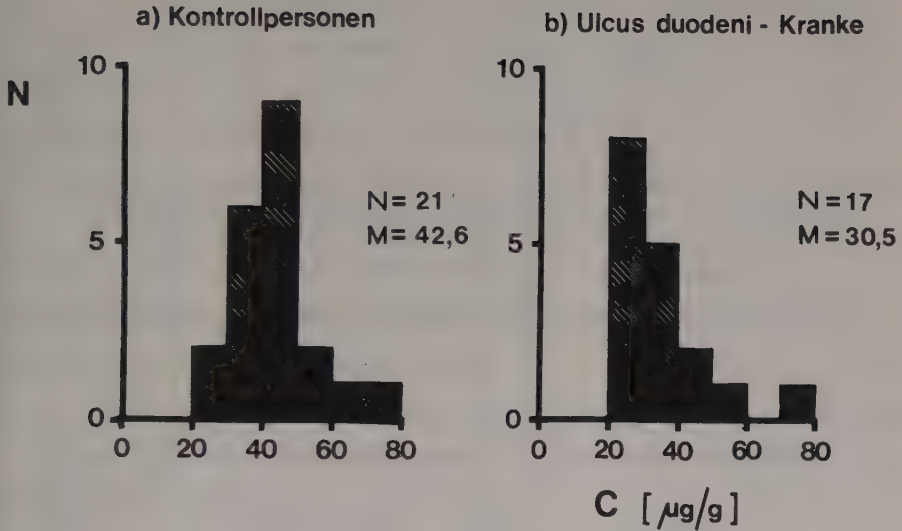


Abb. 11 : Histogramm der Histaminkonzentrationen in der Korpus-schleimhaut menschlicher Mägen bei a) Kontrollpersonen und b) Ulcus duodeni-Kranken

N : Anzahl der Patienten

C : Histaminkonzentration in μg pro g Frischgewicht der Mukosa

M : Median

Diagnose	Histamingehalt der Korpuschleimhaut in µg/g der verschiedenen Altersgruppen						
	n	20	20 - 34	35 - 49	50 - 64	65 - 79	79
kontroll- personen	1	33,5	22,7	23,2	35,6	31,8	43,3
	2		30,3	31,4	41,4	61,0	
	3		40,9	37,8		76,8	
	4		44,4	40,7			
	5		45,7	49,5			
	6		45,9	55,6			
	7		46,3				
	8		51,2				
Median		-	45,1 ^x	39,3 ^{xx}	38,3	61,0	-
Patienten mit Ulcus duodeni	1	71,5	21,7	22,3	24,0	26,7	-
	2		24,5	23,1	30,5		
	3		37,6	25,0	33,8		
	4		38,1	26,3			
	5		42,5	29,8			
	6			47,7			
	7			51,4			
Median		-	37,6	26,3	30,5	-	-

Tab. 19 : Histamingehalte bei Kontrollpersonen und Patienten mit Ulcus duodeni in
Abhängigkeit vom Lebensalter
Signifikanz im Mann-Whitney-Test: $x_p < 0,1$; $xx_p < 0,2$

Der Median der Histaminkonzentrationen betrug $30,5 \mu\text{g/g}$ bei einer Streuung (1.-3. Quartil) von $24,0-42,5 \mu\text{g/g}$. Im Mann-Whitney-Test, - er wurde wegen der fehlenden Normalverteilung angewendet - , fand sich eine um 30% signifikant ($p < 0,025$) niedrigere Histamin-konzentration als bei den Kontrollpersonen.

Faßt man Kontrollpersonen und Ulcus duodeni-Kranke in verschiedenen Altersgruppen zusammen (vgl. Tab. 19), so zeigen auch hier die Ulcus duodeni-Kranken eine niedrigere Konzentration. Die Sig-nifikanzprüfung ergab jedoch wegen der kleinen Fallzahlen noch keine Verwerfung der Nullhypothese.

Der bei der einen Frau gefundene Histamingehalt war mit $81 \mu\text{g/g}$ re-lativ hoch, entspricht aber durchaus Befunden bei Magenulkus (Drag-stedt-Kombination!).

4.3.3. Histaminspiegel in der Korpusschleimhaut bei verschiedenen gastrointestinalen Erkrankungen

In dieser Gruppe von Patienten sind sowohl Männer als auch Frauen vertreten. In Tab. 20 sind die bei den verschiedenen Erkrankungen ermittelten Histaminkonzentrationen der Korpusschleimhaut zusam-mengestellt. Ein Vergleich ergibt, daß bei sämtlichen aufgezähl-ten Erkrankungen die Histaminkonzentrationen höher waren als die bei chronischem Ulcus duodeni; eine Ausnahme bildet lediglich der Wert bei dem einen Fall mit Zollinger-Ellison-Syndrom von $13,3 \mu\text{g/g}$. Der Fall mit atrophischer Gastritis wies mit $95,8 \mu\text{g/g}$ eine erstaunlich hohe Konzentration auf. Der Histamingehalt bei 9 männlichen Ulcus ventriculi-Patienten betrug im Mittel $38,8 \mu\text{g/g}$ bei einer Streuung (1.-3. Quartil) von $32,8-47,4 \mu\text{g/g}$. Bei der

Fälle	Anzahl	Histamingehalt in $\mu\text{g/g}$	
	n	Median- bzw. Einzelwert	Bereich
Ulcus ventriculi	10	37,2	15,9 - 98,9
Hiatushernie	6	37,2	13,4 - 66,8
Cholecystitis	4	48,0	31,7 - 71,0
Magenerosion	3	43,0	28,7 - 61,7
Zollinger-Ellison Syndrom	1	13,3	-
Atrophische Gastritis	1	95,8	-
Pankreatitis	1	40,3	-
Ösophagusvarizen bei Pfortaderka- vernom	1	63,0	-
krankhafte, ali- mentäre Fettsucht	2	40,9 45,7	-

Tab. 20 : Histamingehalt der menschlichen korpusschleimhaut bei verschiedenen gastrointestinalen Erkrankungen

einen Frau mit Ulcus ventriculi wurde ein Wert von 28,8 $\mu\text{g/g}$ gefunden. Bei Patienten mit Ulcus ventriculi ist der Histamingehalt signifikant höher; bei den übrigen Krankheiten dieser Gruppe von Patienten reicht die Anzahl der untersuchten Fälle für eine solche Aussage noch nicht aus. Der Wert für die Fälle mit Hiatushernie unterschied sich nicht von dem der Kontrollpersonen, der bei Cholezystitis war ebenfalls erhöht. Die Werte der fünf Patienten, deren Zuordnung in eine Patientengruppe nicht möglich war, waren unterschiedlich (Tab. 3), aber nicht besonders auffällig. Die beiden Fälle mit erhöhten Gastrinspiegeln, d.h. der Fall mit Zollinger-Ellison-Syndrom und der mit atrophischer Gastritis (vgl. auch den in Tab. 3), zeigen sehr unterschiedliche Werte und sind deshalb schwer zu beurteilen.

4.3.4. Histaminspiegel in der Korpusschleimhaut vor und nach selektiv-gastraler Vagotomie bei Ulcus duodeni-Patienten

Die Histaminkonzentrationen in der Korpusschleimhaut der 11 Patienten, die schon vor Beginn dieser Untersuchung mit einer selektiv-gastralen Vagotomie mit Pyloroplastik behandelt wurden, sind in Tab. 21 eingetragen. Bei der Nachuntersuchung, - sie erfolgte 6-17 Monate nach der Operation - , wurde Folgendes festgestellt: Bei 6 Patienten war die Operation erfolgreich, bei 4 Patienten bestand ein Rezidiv; ein Patient konnte bei der Beurteilung wegen eines gleichzeitig bestehenden Dünndarmkarzinoids nicht berücksichtigt werden.

Ein Vergleich zwischen den gefundenen Histaminwerten der Kontrollpersonen, der erfolgreich Operierten und der Ulcus duodeni-Kran-

Nummer und Name	Operationsdatum	Endoskopiedatum	Histamingehalt (µg/g)
Kein Ulkusrezidiv			
1. K. M.	15.01.73	13.08.73	47,9
2. Sch. J.	29.01.73	25.07.73	49,7
3. K. K.	20.11.72	22.08.73	51,6
4. E. K.	16.02.73	22.08.73	63,5
5. T. A.	16.10.72	07.06.73	68,8
6. C. M.	13.11.72	16.05.73	70,7
A.M.	-	-	57,6
Ulkusrezidiv			
7. P. E.	09.02.73	25.07.73	35,0
8. B. H.	15.01.73	19.09.73	37,0
9. L. H.	29.11.73	18.09.74	43,0
10. B. E.	07.02.73	18.09.74	61,0
A.M.	-	-	40,0
Ulcus duodeni mit Dünndarmkarzinoid			
11. G. G.	12.03.73	21.09.73	32,9

Tab. 21 : Histaminkonzentrationen in der Korpusschleimhaut des Magens bei männlichen Ulcus duodeni-Patienten nach selektiv gastraler Vagotomie und Pyloroplastik

ken ergibt, daß bei den erfolgreich operierten Patienten die größten Werte vorliegen. Sie übertreffen die Werte der Kontrollpersonen um 35% und die der Ulcus duodeni-Kranken sogar um 90% (vgl. Abb. 11). Patienten mit Ulkusrezidiv weisen einen um 30% niedrigeren Histaminspiegel als die erfolgreich operierten Patienten auf und sind diesbezüglich von den Kontrollpersonen nicht zu unterscheiden.

Aus diesem Grunde wurden alle die Ulcus duodeni-Patienten nochmals einbestellt, die nach der ersten Untersuchung operiert wurden. In Tab. 22 sind die Histaminkonzentrationen der Korpusschleimhaut vor und ein Jahr nach selektiv-gastraler Vagotomie mit Pyloroplastik dieser sieben Patienten zusammengestellt. Bei Patient 1 hat eine nach Hollander-Kriterien inkomplette Vagotomie vorgelegen. Ein Vergleich läßt erkennen, daß die Histaminkonzentrationen nach Vagotomie signifikant ($p < 0,005$) um 63% im Mittel anstiegen. Dieser Befund muß als sehr bemerkenswert angesehen werden.

4.4. Histaminkonzentrationen in Proben von verschiedenen Hundegewe- ben vor und nach Injektion von Trypsin

Tab. 23 zeigt einen Vergleich der Histaminkonzentrationen beim Hund in verschiedenen Geweben vor und nach Trypsin-Injektion. Im Leber- und Magenantrumgewebe fiel die Konzentration signifikant ab (Leber: $p < 0,005$; Magenantrum: $p < 0,025$; t-Test für gepaarte Daten). Der Histamingehalt in den übrigen Geweben veränderte sich nicht signifikant.

Nummer und Name	Histamingehalt der Korpusschleimhaut in $\mu\text{g/g}$		
	vor der Operation	nach der Operation	Zunahme in %
1. K. K.	38,1	44,1	+ 17
2. H. E.	30,0	43,1	+ 44
3. D. K.	17,4	26,4	+ 52
4. O. P.	21,7	33,9	+ 56
5. K. E.	37,6	59,0	+ 57
6. N. C.	23,1	47,6	+ 106
7. D. H.	24,5	51,1	+ 109
A.M.	27,5	43,7	+ 63
S.D.	$\pm$ 8,0	$\pm$ 10,8	

Tab. 22 : Histamingehalte der menschlichen Korpasmukosa bei
 Ulcus duodeni-Patienten vor selektiv gastraler Vagotomie
 und Pyloroplastik und ein Jahr danach

Gewebe	A.M. $\pm$ S.D. des Histamingehaltes in $\mu\text{g/g}$		
	vor Injektion	nach Injektion	Differenz in $\pm \%$
Ileum	51,3 $\pm$ 12,4	55,2 $\pm$ 13,5	+ 8
Magen, Fundus	66,5 $\pm$ 26,1	65,8 $\pm$ 19,1	-
Korpus	67,4 $\pm$ 21,2	60,0 $\pm$ 8,1	- 11
Antrum	52,3 $\pm$ 25,3	37,5 $\pm$ 12,8	- 28 ^x
Leber	63,0 $\pm$ 26,7	43,7 $\pm$ 24,8	- 31 ^x
Pankreas	3,6 $\pm$ 1,3	3,8 $\pm$ 1,0	+ 6
Zwerchfell	7,5 $\pm$ 2,8	6,0 $\pm$ 2,6	- 20
M. rectus abd.	2,1 $\pm$ 0,7	2,0 $\pm$ 1,0	- 5
M. adductor fem.	2,4 $\pm$ 1,2	2,9 $\pm$ 2,0	+ 21
M. gluteus max.	2,1 $\pm$ 0,8	2,3 $\pm$ 1,8	+ 10
Haut	7,4 $\pm$ 4,0	8,5 $\pm$ 3,5	+ 15

Tab. 23 : Histamingehalt verschiedener Gewebe vom Hund vor und 10 Min. nach intravenöser Injektion von Trypsin
Mittelwerte von 11 Versuchstieren

x: signifikante Unterschiede im T-Test für gepaarte Daten (s. Text).

5. DISKUSSION

5.1. Die Zuverlässigkeit der Bestimmung des Histamingehaltes in durch Biopsie gewonnenen Proben der menschlichen Magenschleimhaut

Wie die Ergebnisse der Versuche zur Ermittlung und Kontrolle der Zuverlässigkeit der Methode zeigten, war die Zuverlässigkeit von der Erfüllung der Forderung nach Empfindlichkeit, Spezifität und praktischer Anwendbarkeit über einen längeren Zeitraum weniger abhängig als von der nach Präzision und Richtigkeit, die zum größten Teil von der Probennahme der Gewebprobe mit der Biopsiezange beeinflusst war.

Folgende Faktoren könnten bei der Probennahme die Präzision und Richtigkeit beeinflusst haben: eine unterschiedliche Histaminverteilung in den Schleimhautschichten sowie eine unterschiedliche horizontale Verteilung, histologisch nachweisbare Veränderungen in der Nachbarschaft, der im Magen herrschende Druck, die Gewebsquetschung durch die Biopsiezange und die Prämedikation.

Zur vertikalen Histaminverteilung in der Magenschleimhaut finden sich in der Literatur widersprüchliche Angaben. Håkanson et al. (1969) hat im Gegensatz zu Räsänen (1958) eine nahezu gleichmäßige Verteilung histaminspeichernder Mastzellen in der Magenschleimhaut nachgewiesen. Weitere Autoren mit unterschiedlichen Auffassungen über die Lokalisation von Histamin und den Mastzellen sind Murray und Whyllie (1964) sowie Smith (1959). Letzterer hat für die Korpusregion des menschlichen Magens ein Histaminprofil gefunden mit einem der Belegzellichte entsprechenden höchsten Histamingehalt im Halsteil und im Mittelstück der Hauptdrüsen

(vgl. auch Lorenz und Pflieger, 1968).

Mag die Histaminverteilung in den verschiedenen Schleimhautschichten und damit auch in den jeweils unterschiedlichen Schichttiefen der Gewebeproben variieren, so wird der dabei entstehende Fehler durch die Benutzung von Dreifachproben stark vermindert (vgl. Tab. 12). Da die Entnahmestellen der Gewebeproben immer sehr dicht nebeneinander im Korpus- oder Funduskorpusbereich lagen und für beide Bereiche praktisch gleiche Histaminkonzentrationen nachgewiesen wurden, konnte die horizontale Verteilung keinen großen Einfluß haben.

Der Einfluß von Veränderungen in der Nachbarschaft der Entnahmestelle auf den Histaminspiegel in der Schleimhaut wird durch die Bestimmung in Dreifachproben stark vermindert. Die fleckförmige Gastritis stellt beispielsweise eine solche Veränderung dar (Stadelmann und Miederer, 1971).

Während der Endoskopie wird der im Magen herrschende Druck erhöht. Dabei dehnt sich die Schleimhaut aus (Suzuki et al., 1972), und man gewinnt auf diese Weise eine bessere Übersicht. Bei hohem Druck ist die Schleimhaut flach, mit der Biopsiezange können tiefere Schichten erreicht werden; bei niedrigem Druck ist sie hoch, die erreichbare Schichttiefe ist geringer. Änderungen des angewendeten Druckes gehen mit Änderungen der Durchblutung einher. Da nun bei der Entnahme der drei Biopsien der Druck schwankte, hatte die Schleimhaut jeweils eine unterschiedliche Höhe und Durchblutung. Diese Beeinflussung konnte auch hier wieder wegen der Benutzung der Dreifachproben vermindert werden.

Da bei den histologischen Untersuchungen nur 10% aller Gewebeproben wegen zu starker Quetschung verworfen werden mußten, hatte

sie wahrscheinlich keinen Einfluß auf den Histamingehalt der Proben.

Der zur Prämedikation benutzte Entschäumer enthält als wirksame Substanz Dimethyl-polysiloxan, welche nicht resorbiert wird und deshalb den Histamingehalt der Schleimhaut nicht verändert.

Abgesehen von den die Richtigkeit beeinflussenden Faktoren der Probenahme ist der Zeitfaktor zwischen Entnahme und Enteiweißen ein weiterer: Nach einem Zeitraum von 20 Minuten stieg der bestimmte Histamingehalt wegen Austrocknung der Proben an. Da die Proben jedoch immer vor Ablauf dieser Frist fixiert wurden, fällt dieser Faktor nicht ins Gewicht. Neben dieser Beobachtung ist aus Tierversuchen von Lorenz et al. (1969a) bekannt, daß sofort nach Entnahme in flüssige Luft gelegtes Magengewebe den gleichen Histamingehalt hat wie nach Fixierung mit Perchlorsäure.

Die Zuverlässigkeitsprüfung der Methode führte deshalb zu folgender Schlußfolgerung: Die hier dargestellte Modifikation der von Lorenz et al. (1970) angegebenen Methode zur Bestimmung des Histamingehaltes in Gewebeproben erfüllt die von Richterich (1968) aufgestellten Forderungen. Die Empfindlichkeit reicht für die mit der Biopsiezange entnommenen Schleimhautproben des menschlichen Magens aus. Die Spezifität der fluorometrischen Bestimmungsmethode für Histamin im Hirngewebe (Carlini und Green 1964), im Blutplasma (Lorenz et al., 1972a, 1974b), im Magensaft (Lorenz et al., 1970) und im Speichel (Lorenz et al, 1973c) mußte in jedem Einzelfall durch Modifikation der Methode erst sichergestellt werden. Deshalb ist sie für die Histaminbestimmung in der Magenschleimhaut auch nicht als selbstverständlich anzusehen. Wie die Ergebnisse unserer Untersuchungen jedoch zeigen, ist die Spezifi-

tät der Methode gewährleistet.

Der als Maß für die Präzision der Methode benutzte Variationskoeffizient lag mit einem Wert von unter 10% in dem für klinisch-chemische Methoden angegebenen Bereich (Bergmeyer, 1970).

Bei der Prüfung der Richtigkeit wurden die Ergebnisse der fluorometrischen Bestimmungsmethode mit denen einer biologischen Bestimmungsmethode in einer früheren Arbeit verglichen. Diese mit isoliertem Meerschweinchenileum durchgeführte Bestimmungsmethode wird schon seit mehreren Jahrzehnten erfolgreich praktiziert (vgl. hierzu: Adam et al., 1957; Carlini und Green, 1964; Lorenz et al., 1970).

Die Forderung nach praktischer Anwendbarkeit der Methode über einen längeren Zeitraum ist allein durch die Einführung der Qualitätskontrolle zu erfüllen. Die Qualitätskontrolle dient jedoch nicht nur hierzu, sondern auch zur ständigen Überprüfung der Präzision und Richtigkeit am selben Tag und von Tag zu Tag. Die ständige Überprüfung der Erfüllung dieser Forderungen ist nur mit Durchführung der Qualitätskontrolle möglich, denn ohne Kontrolle kann die Zuverlässigkeit einer Methode nicht gewährleistet sein.

Die Qualitätskontrolle erstreckte sich nicht nur auf die Methode zur Bestimmung des Histamingehaltes in Biopsieproben, sondern auch auf die Methode, welche bei Resektaten und bei den von Versuchstieren stammenden Gewebeproben angewandt wurde. Diese Ergebnisse sind also als gleichermaßen zuverlässig anzusehen.

5.2. Histamingehalt und Histaminverteilung im Magen von Mensch, Affe und Hund

Die in der Literatur vorgefundenen Werte für den Histamingehalt der menschlichen Magenschleimhaut variieren von Autor zu Autor (vgl. Tab. 24). Unsere in Biopsieproben bestimmten Konzentrationen sind höher als die bisher angegebenen, sofern man von den Werten von Smith (1959) und von Werle und Zeisberger (1952) absieht.

Für diese Abweichungen läßt sich aber folgender entscheidende Grund angeben: Die Proben bzw. Menschen sind bis zur Bestimmung des Histamingehaltes unterschiedlich behandelt, oder aber nach unterschiedlichen Kriterien ausgesucht worden. So wurden die Schleimhautproben z.B. von Verstorbenen entnommen (Werle und Zeisberger, 1952), oder von Verkehrstoten (Lorenz et al., 1967) oder bei Lebenden mit verschiedenen Magenerkrankungen intraoperativ gewonnen (Trach et al., 1944; Smith, 1959; Murray und Whyllie, 1964; Lorenz et al., 1969a, 1973). Außerdem wurde bei Smith (1959) der Histamingehalt in der gesamten Magenwand bestimmt, bei Werle und Zeisberger (1952), Murray und Whyllie (1964), Lorenz et al. (1967, 1969a, 1973) nur in der Schleimhaut.

Weiterhin ist auch noch zu berücksichtigen, daß sich die bisher vorliegenden Angaben nur auf kleine Fallzahlen stützen (vgl. Tab. 24) und verschiedene Bestimmungsmethoden angewandt wurden. Wie sich die Technik der Probenahme auf den in der Schleimhautprobe gefundenen Histamingehalt auswirkt, zeigt hier auch der Vergleich zwischen den in Resektaten und den in Biopsieproben bestimmten Konzentrationen. Der niedrige mittlere Histamingehalt der aus Resektaten gewonnenen Schleimhautproben (vgl. Tab. 17) könnte durch eine

Autor	Anzahl unters. Personen	Angaben zu den unters. Personen	Magen- ab- schnitt	Histamingehalt in $\mu\text{g/g}$ A.M. (Bereich)	
Trach et al. (1944)	9	5 Ulkus-, 4 Karzinom- Kranke	Fundus	10,2	3,5-24,1
Werle und Zeisberger (1952)	1	Verstor- bener	Fundus Korpus	27 34	-
Smith (1959)	16	8 Ulcus duo- deni-, 8 Karzinom- Kranke	Korpus Korpus	35,1 33,7	19,8-63,8 19,2-56,5
Murray und Whyllie (1964)	15	11 Ulkus-, 4 Karzinom- Kranke	Korpus	13,0	6,7-28,0
Lorenz et al. (1967)	3	Verkehrs- tote	Fundus Korpus	11,0 $\pm$ 0,6 17,3 $\pm$ 3,0	-
Lorenz et al. (1969a)	7	7 Karzinom- Kranke	Fundus Korpus Korpus Korpus Korpus Kardia Fundus	0,062 0,072 0,060 0,031 0,031 0,054 0,051	x
Lorenz et al. (1973)	23	Pat. mit versch. Magener- krank.	Fundus Korpus	13,6 $\pm$ 5,6 17,0 $\pm$ 8,6	6,1-18,9 5,0-39,0

Tab. 24 : Vergleich der von verschiedenen Autoren angegebenen Werte des Histamingehaltes im Fundus- und Korpusbereich des menschlichen Magens

x : Histamingehalt in $\mu\text{Mol/g}$ Frischgewicht

vor dem Absetzen aufgetretene Ischämie zurückgeführt werden.

Ein Vergleich der Histaminkonzentrationen in der Magenschleimhaut der hier verwendeten Hunde- und Affenrassen mit denen von anderen Autoren ergibt, daß die bei den Hunden gemessenen Werte übereinstimmen, diejenigen der von uns verwendeten Affenrasse (*Macaca actoides*) aber bedeutend höher liegen als die Werte, die von Lorenz et al. (1969) für Schimpansen angegeben wurden (vgl. hierzu Tab. 25 und Tab. 17).

Die in dieser Arbeit ermittelte Histaminverteilung in den verschiedenen Abschnitten der Magenschleimhaut ist bei Mensch, Affe und Hund annähernd gleich; dieser Befund bestätigt die von anderen Autoren angegebene Histaminverteilung (vgl. Tab. 17, 18, 25).

Über die Lokalisation von Histamin in bestimmten Zellen liegen, - soweit wir wissen - , nur wenige phylogenetische Untersuchungen vor (Reite, 1965; Takaya, Tsuneo und Endo, 1967; Takaya, 1969).

Es scheint bemerkenswert zu sein, daß Histamin bei Fischen und Amphibien nicht in Mastzellen gespeichert ist. Bei den folgenden mit Reptilien und Vögeln beginnenden Entwicklungsstufen konnte Histamin in diesen Zellen jedoch nachgewiesen werden. Bei den Säugetieren stellen die Mastzellen die quantitativ bedeutendsten Histaminspeicher dar (Riley und West, 1953). Anders als bei den meisten Säugetieren (Håkanson et al., 1970) wird das im Magen-Darm-Trakt bei anderen Klassen von Vertebraten vorkommende Histamin als "Nicht-Mastzell-Histamin" bezeichnet.

	Histamingehalt in $\mu\text{g/g}$ von			Literatur
	Fundus	Korpus	Pylorus	
Mensch	6,7		3,0	Trach et al.(1944)
	30	40	30	Werle u. Zeisberger (1952)
	38,8		24	Smith (1959)
	7,3	11,5	3,5	Lorenz et al.(1967a)
Affe	8,8	7,8	5,5	Lorenz et al.(1969)
Hund	69		39	Gavin et al.(1933)
	84		40	Emmelin u. Kahlson (1944)
	115		126	Young (1948/49)
	127	87	57	Douglas et al.(1951)
	16	50	30	Werle u. Zeisberger (1952)
	90		50	Feldberg u. Harris (1953)
	84		57	Hill u. Code (1959)
	56	58	35	Lorenz et al.(1967a)
	72,8	73,5	49,6	Lorenz et al.(1969b)

Tab. 25 : Histaminkonzentrationen in der Magenschleimhaut von Mensch, Affe und Hund bei verschiedenen Autoren
(Literatur zitiert nach Lorenz und Werle, 1976)

5.3. Die Veränderung des Histamingehaltes der Korpusschleimhaut bei Patienten mit chronischem Ulcus duodeni sowie nach selektiv-gastraler, bilateraler Vagotomie und die Bedeutung der Befunde

Zwei Befunde sind hier zu diskutieren: (1) Bei Ulcus duodeni-Kranken ist der Histamingehalt in der Korpusschleimhaut niedriger als bei Personen der Vergleichsgruppe. (2) Der Histamingehalt der Korpusschleimhaut steigt bei Ulcus duodeni-Kranken nach selektiv-gastraler, bilateraler Vagotomie im Mittel um 60% an.

(1) Ulcus duodeni-Kranke:

Versuche mit dem Ziel, den Histamingehalt der Korpusschleimhaut zu verändern, gelangen bisher nur bei der Ratte, deren Histaminspeicher im Magen zum größten Teil aus enterochromaffinen Zellen bestehen (Håkanson, 1970). Die Verwendung typischer Histaminliberatoren wie z.B. Compound 48/80 war bei dem Versuch, den Histamingehalt in der Korpusschleimhaut von Hunden (Lorenz et al., 1969a), Katzen (Smith, 1953), Ratten (Feldberg und Talesnik, 1953) und von Meerschweinchen (Johnson et al., 1966; Mongar und Schild, 1952) signifikant zu verändern, ohne Erfolg. Inkubation von menschlichem Magengewebe mit Compound 48/80 (Smith, 1959) oder mit Antigen nach Sensibilisierung (Räsänen, 1958) erbrachte zwar ein Verschwinden der Granula bei den Mastzellen der Submukosa, nicht aber bei denen der Mukosa.

Zur Erklärung dieses bemerkenswerten Befundes, den wir beim chronischen Ulcus duodeni erhielten und der bisher durch kein anderes angegebenes Verfahren erzielt werden konnte, sind noch eine Reihe von Untersuchungen erforderlich. Bisher lassen sich nur Vermutungen anstellen.

Es bieten sich zwei Möglichkeiten an: Entweder wird Histamin ver-

mehrt aus den Speicherzellen freigesetzt oder aber weniger gebildet. Für den Fall, daß eine erhöhte Histaminfreisetzung vorliegt, müßte diese in Körperflüssigkeiten nachweisbar sein. Nach Lorenz et al., (1974c) geht eine akute Verminderung des Histaminspiegels im Gewebe mit einer in Körperflüssigkeiten nachweisbaren Histaminfreisetzung einher. In der Basalsekretion und nach Insulin-Stimulierung wurde im Magensaft des Menschen nun vermehrt Histamin nachgewiesen (Lorenz et al., 1970a). Damit könnte die Histaminfreisetzung in der Pathogenese des Ulcus duodeni über die Hypersekretion und über die Hyperchlorhydrie ein Bindeglied in der ätiologischen Kette sein.

Eine verminderte Bildung von Histamin, wie sie beispielsweise für Sekretin nachgewiesen wurde (Bloom und Ward, 1975), dürfte im Gegensatz zur Verminderung der Sekretinfreisetzung oder -bildung sehr schwer in die Vorstellungen über die Pathogenese des Ulcus duodeni einzuordnen sein. Histamin müßte danach ein protektiver Faktor sein. Für eine verminderte Histaminbildung fehlt bis jetzt auch noch jeglicher Hinweis.

In diesem Zusammenhang wäre es auch noch von Interesse zu wissen, ob zwischen den Gastrinspiegeln im Blut und den Histaminkonzentrationen in der Schleimhaut eine Beziehung besteht. Eine Andeutung liegt bei dem einen Patienten mit Zollinger-Ellison-Syndrom vor, sein Histaminwert ist extrem niedrig.

Es wäre ferner zu untersuchen, ob sich eine Beziehung zur Magensaftsekretion aufstellen läßt. Diese Untersuchung läuft gegenwärtig in unserem Laboratorium, ist aber für eine Aussage noch nicht abgeschlossen.

(2) Ulcus duodeni-Kranke nach Vagotomie:

Für den bei operierten Patienten gefundenen erhöhten Histamingehalt der Korpus Schleimhaut bieten sich ebenfalls zwei Möglichkeiten der Erklärung an: Entweder liegt bei den Patienten nach selektiv-gastraler, bilateraler Vagotomie eine verminderte Histaminfreisetzung vor, oder aber es wird vermehrt Histamin gebildet. Diese Erklärung entspricht spiegelbildlich der vor den einzelnen Operationen. Auf jeden Fall ist es jedoch festzuhalten, daß die Vagotomie sowohl einen Einfluß auf die Parietalzellen als auch auf den Histamingehalt der Magenschleimhaut ausübt.

Der erhöhte Histamingehalt der Schleimhaut nach Denervierung paßt zu den in Abb. 1 zusammengestellten Theorien über die Stimulierung der Magensaft- und Säuresekretion ebenso gut wie der bei Ulcus duodeni-Kranken erniedrigte Histaminspiegel. Ist die Schleimhaut innerviert, kann der Parasympathikusreiz die Histaminspeicher entleeren, ist sie denerviert, findet eine verminderte Freisetzung statt. Diese Schlußfolgerung wird ferner durch die Beobachtung unterstützt, daß nach Verabreichung des Histamin- H_2 -Rezeptorantagonisten Metiamide Veränderungen in der Magensekretionsleistung auftreten. Die Arbeitsgruppe von Black (1972, 1973), der die Entdeckung der H_2 -Rezeptorantagonisten zu verdanken ist, beobachtete bei Gesunden (Whyllie et al., 1973) eine Verminderung der Magensekretionsleistung. Bei Ulcus duodeni-Kranken wurde eine Verminderung wie nach Vagotomie gefunden (Thjodleiffson und Wormsley, 1974).

Unter Berücksichtigung dieser drei Befunde, nämlich daß bei Gesunden und bei Ulcus duodeni-Kranken durch Gabe von H_2 -Rezeptorantagonisten eine verminderte Magensekretionsleistung nach Stimu-

lierung durch Gastrin, Vagus und Nahrung eintritt und daß bei Ulcus duodeni-Kranken der Histaminspiegel der Magenschleimhaut vermindert, derjenige von Patienten nach selektiv-gastraler, bilateraler Vagotomie dagegen erhöht ist, erscheint es voll berechtigt, die Hypothese von Histamin als einen wesentlichen Faktor in der Pathogenese des menschlichen Ulcus duodeni aufzustellen.

5.4. Histaminverteilung in verschiedenen Hundegeweben vor und nach Injektion von Trypsin und die Bedeutung der Ergebnisse für die Streßulkuspathogenese bei Pankreatitis

Das Streßulkus ist eine der Komplikationen bei Pankreatitis; seine Häufigkeit schwankt von Autor zu Autor. Einmal wird es als seltener Befund beobachtet (Marks und Bank, 1963; Boyer und Mac Kay, 1960) mit einer Inzidenz von 1,2% und 6%, zum anderen ist ein gemeinsames Vorkommen in 15% der untersuchten Fälle gefunden worden (Howard und Jordan, 1960). Nach Farman et al. (1966) ist mit einem gemeinsamen Auftreten von Pankreatitis und Ulkus nur zu einem Prozentsatz von 5% zu rechnen; röntgenologisch nachweisbare Veränderungen im Duodenum seien zum größten Teil auf Vernarbungen einer vom Pankreas ausgegangenen übergreifenden Entzündung zurückzuführen. Zum anderen sind bei Obduktionen von 81 Verstorbenen mit Pankreatitis in 14% Geschwüre gefunden worden, diese Inzidenz wurde auch bei den noch lebenden Patienten festgestellt (Wanke, 1970). Bei der Untersuchung von 107 Patienten mit chronischer Pankreatitis, - sie stellten keine Auswahl unter den Pankreatitis-Patienten dar - , wurden bei 17% Geschwüre festgestellt, 16 waren davon im Duodenum, 2 im Magen, und damit eine deutliche

Beziehung zwischen chronischer Pankreatitis und Ulcus duodeni (James, Agnew und Bouchier, 1974). Von allen in diesem Abschnitt zitierten Autoren wird das Ulkus bei Pankreatitis als Folgekrankheit angesehen.

Mit dieser Darstellung von der Häufigkeit des Zusammentreffens von Ulzera und chronischer Pankreatitis scheint eine Untersuchung der Ursache begründet.

Der Histamingehalt beim Hund blieb in den meisten untersuchten Geweben unverändert, die Freisetzung erfolgte in erster Linie aus der Leber, aber auch aus dem Magenantrum. Dieser Befund würde zu einer Bedeutung des Histamins bei pankreogenem Streßulkus recht gut passen. Der in den Proben menschlicher Leber gefundene Histamingehalt (vgl. Tab. 17) beträgt jedoch nur $3,9 \pm 2,6 \mu\text{g/g}$ (A.M. $\pm$ S.D., $n = 33$). Er ist damit im Gegensatz zur Hundeleber bedeutend niedriger. Dennoch ist auch beim Menschen mit einer freigesetzten Histaminmenge von mehreren mg zu rechnen, wenn man die Größe der Leber beachtet. Hierzu kommt, daß im Einzelfall die menschliche Leber auch reich an Histamin sein konnte (Tauber et al., 1975). Diese Befunde sprechen deshalb für eine mögliche Beteiligung von freigesetztem Trypsin bei der Pathogenese des Streßulkus im Rahmen einer Pankreatitis.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde eine Methode zur Bestimmung des Histamingehaltes in Proben der Magenschleimhaut entwickelt, die während Gastroskopien entnommen wurden. Die Erfüllung der einzelnen Anforderungen, welche die Zuverlässigkeit einer klinisch-chemischen Methode gewährleisten, wurden überprüft: sie hat eine ausreichende Empfindlichkeit; die Spezifität ist gewährleistet; die Richtigkeit und Präzision ist nicht nur am selben Tag, sondern auch von Tag zu Tag gewährleistet; die Methode ist über einen längeren Zeitraum praktisch anwendbar. Die Qualitätskontrolle, ein wesentlicher Faktor in der ständigen Überprüfung der Methode, ist anwendbar und auch durchgeführt worden.

Das Vorkommen und die Verteilung von Histamin bei Mensch, Affe und Hund wurde untersucht unter besonderer Berücksichtigung der Histaminspiegel in der Magenschleimhaut.

Der Histamingehalt der Korpusschleimhaut wurde bei 104 Patienten gemessen. Diese Patienten schließen Kontrollpersonen, Ulcus duodeni-Kranke sowie solche mit verschiedenen gastrointestinalen Erkrankungen ein. Der Histamingehalt betrug $43 \mu\text{g/g}$ bei Kontrollpersonen und war bei Ulcus duodeni-Kranken signifikant um 30% erniedrigt. Andere Patientengruppen wiesen "normale" Histamingehalte in der Magenschleimhaut auf.

Bei Patienten mit chronischem Ulcus duodeni steigt der Histamingehalt nach selektiv-gastraler bilateraler Vagotomie signifikant um 60% an; die Vagotomie hat nicht nur Einfluß auf die Parietalzellen, sie beeinflusst auch den Histamingehalt der Magenschleim-

haut. Da es bei allen Säugerarten mit Ausnahme der Ratte äußerst schwierig ist, den Histamingehalt der Magenschleimhaut durch irgendeine Maßnahme zu verändern, erscheint die Abnahme des Histamingehaltes in der Korpusschleimhaut beim Ulcus duodeni und die Zunahme nach Vagotomie besonders bemerkenswert. Unter verschiedenen Hypothesen erscheint die einer vermehrten Histaminfreisetzung bei chronischem Ulcus duodeni am wahrscheinlichsten.

Die Ermittlung der Histaminverteilung in verschiedenen Hundegeweben vor und nach Injektion von Trypsin ist ein möglicher Beitrag zu der Theorie über die Pathogenese des Streßulkus im Rahmen einer Pankreatitis. Durch Trypsin wird Histamin beim Hund vor allem aus der Leber und dem Magenantrum freigesetzt. Das bei einer Pankreatitis in das Blut gelangende Trypsin könnte über eine Histaminfreisetzung und über eine Erhöhung des Histaminspiegels im Blut an der Entstehung der Ulzera beteiligt sein. Der Histamingehalt der menschlichen Leber wäre für eine Histaminfreisetzung von mehreren Milligramm groß genug.

7. LITERATURVERZEICHNIS

ADAM, H.M.; HARDWICK, D.C.; SPENCER, K.E.V.:

Method for determination of histamine in plasma.

Brit. J. Pharmacol. 12, 397-405 (1957)

ASH, A.S.F., and SCHILD, H.O.:

Receptors mediating some actions of histamine.

Brit. J. Pharmacol. 27, 427 (1966)

AURES, D., DAVIDSON, W.D., and HÅKANSON, R.:

Histidine decarboxylase in gastric mucosa of various mammals.

Europ. J. Pharmacol. 8, 100 (1969)

BABKIN, B.P.:

Secretory mechanisms of the digestive glands.

New York: P.B. Hoeber, 289, 547 (1950)

BERGMEYER, H.M.:

Methoden der enzymatischen Analyse.

2. Aufl. Band I und II, Verlag Chemie Weinheim/Bergstr. (1970)

BLACK, J.W.:

Speculation about the nature of the antagonism between metiamide and pentagastrin.

Intern. Symp. on Histamine H₂-receptor Antagonists (Wood, C.J., and Simkins, M.A., eds.), 219-221, Deltakos, London (1973)

BLACK, J.W. (1976) (persönliche Mitteilung)

BLACK, J.W.; DUNCAN, W.A.M.; DURANT, G.J.; GANELLIN, C.R., and

PARSONS, M.E.:

Definition and antagonism of histamine H₂-receptors.

Nature (London) 236, 385 (1972)

BLACK, J.W.; DUNCAN, W.A.; EMMET, J.C.; GANELLIN, C.R.;

HESSELBO, T.; PARSONS, M.E., and WHYLLIE, J.H.:

Metiamide - an orally active histamine H₂-receptor antagonist.

Agents and Action 3, 133-137 (1973)

BLOOM, S.R., and WARD, A.S.:

Failure of secretin release in Patients with duodenal ulcer.

Brit. med. J. 1, 126-127 (1975)

BOYER, J.T., and MAC KAY, I.R.:

Aust. N.Z.J. Surg. 30, 150 (1960)

BÜTTNER, H.; HANSERT, E.; STAMM, D.:

Auswertung, Kontrolle und Beurteilung von Meßergebnissen,

in : Handbuch der enzymatischen Analyse

(Ed. H.M. Bergmeyer: Verlag Chemie 1971)

CARLINI, E.A. and GREEN, J.P.:

The measurement of histamine in brain and its distribution.

Biochem. Pharmacol. 14, 1448-1449 (1964)

CODE, C.F.:

Histamine and gastric secretion.

Ciba found. symp. on Histamine (O'Connor and Wolstenholme, eds.)

189-219, I.S.A. Churchill, London (1956)

CODE, C.F.:

Histamine and gastric secretion: a later look 1955-1965

Fed. Proc., 25, 1311 (1966)

CODE, C.F.; MASLINSKI, S.M.; MOSSINI, F., and NAVERT, H.:

Methyl histamines and gastric secretion.

J. Physiol. London 217, 557 (1971)

DAVIDSON, W.D.; LEMMI, C.A.E., and THOMPSON, J.C.:

Action of gastrin on the isolated gastric mucosa of the bullfrog.

Proc. Soc. exp. Biol.Med., 121, 545-547 (1966)

DOENICKE, A.; LORENZ, W.; BEIGL, R.; BEZECNY, H.; UHLIG, R.;

KALMAR, L.; PRAETORIUS, B., and MANN, G.:

Histamine release after intravenous application of short acting hypnotics. A comparison of etomidate , althesin (CT 1341) and propanidid.

Brit. J. Anaesth., 45, 1097-1104 (1973)

DOUGLAS, W.W.; FELDBERG, W.; DATON, W.D.M., and SCHACHTER, M.:

Distribution of histamine and substance in the wall of the dogs digestive tract.

J. Physiol. London 115, 163-176 (1951)

EARLAM, R.:

Clinical test of oesophageal function.

Crosby Lockwood Staples, London, 342 (1976)

EMMELIN, N. und KAHLSON, G.:

Histamine as a physiological excitant of acid gastric secretion.

Acta Physiol. Scand. 8, 289-304 (1944)

FARMANN, J.; WERBELOFF, L.; MARKS, I.N.; BANKS, S., and COUW, J.H.:

Proximal duodenal deformities due to pancreatitis.

Br. J. Radiol. 39, 662-668 (1966)

FELDBERG, W., and TALESNIK, J.:

Reduction of tissue histamine by compound 48/80.

J. Physiol. (London) 120, 550-568 (1953)

FELDBERG, W., and HARRIS:

Distribution of histamine in the mucosa of the gastrointestinal tract of the dog.

J. Physiol. (London) 120, 352-368 (1953)

GROSSMAN, M.J., and KONTUREK, S.J.:

Inhibition of acid secretion in dog by metiamide, a histamine antagonist acting on H_2 -receptors.

Intern. Symp. on Histamine H_2 -receptor Antagonists (Wood, C.J., and Simkins, M.A., eds.), 297-312, Deltakos, London (1973)

HÅKANSON, R.; OWMAN, CH.; SJÖBERG, N.-O., and SPORRONG, B.:

Amine mechanisms in enterochromaffin and enterochromaffinlike cells of gastric mucosa in various mammals.

Histochemistry, 21, 189-210 (1970)

HÅKANSON, R.; LILJA, B.; OWMAN, CH.:

Cellular localization of histamine and monoamines in the gastric mucosa of man.

Histochemie 18, 74-86 (1969)

HÅKANSON, R.:

New aspects of the formation and function of histamine, 5-hydroxytryptamine and dopamine in gastric mucosa.

Acta physiol. scand., Suppl. 340, 1-134 (1970)

HILL, R.W., and CODE, C.F.:

Changes in concentration of histamine in canine gastric mucosa during secretion.

Amer. J. Physiol. 197, 5 (1959)

HOGBEN, C.A.M.:

Response of the isolated dogfish gastric mucosa to histamine.

Proc. Soc. exp. Biol.Med., 124, 890-893 (1967)

HOWARD, J.M., and JORDAN, G.L.:

Surgical diseases of the pancreas.

Philadelphia: Lippincott, 212 (1960)

IVY, A.C., and BACHRACH, W.H.:

Physiological significance of the effect of histamine on gastric secretion.

Handbook of exp. Pharmacol. Vol.18/1 (Rocha e Silva, ed.).

Histamine and Antihistaminics, 810-891, Springer Verl.: Heidelberg, Berlin, New York (1966)

JAMES, O.; AGNEW, J.E., and BOUCHIER, I.A.D.:

Chronic pancreatitis in England: A changing picture?

Brit. Med. J. 2, 34-38 (1974)

JOHNSON, H.L.; BEAVEN, M.A.; ERJAVEC, F.; BRODIE, B.B.:

Selective labeling and release of nonmastcell histamine.

Life Science 5, 115-123 (1966)

JOHNSON, L.R.:

Control of gastric secretion: no room for histamine?

Gastroenterology, 61, 106-118 (1971)

KAHLSON, G.; ROSENGREN, E.; SVAHEN, D., and THUNBERG, R.:

Mobilisation and formation of histamine in the gastric mucosa as related to acid secretion.

J. Physiol. (London) 174, 400 (1964)

KATZ, D. und SIEGEL, H.J.:

Progr. Gastroent. 1, 67 (1968)

LINDELL, S.-E., and VISKE, R.:

Brit. J. Pharmacol. 17, 131 (1961)

LORENZ, W.; PFLEGER, K. und WERLE, E.:

Über das Vorkommen von Histamin und Histamindecarboxylase im oberen Verdauungstrakt und seine Beeinflussung durch antithyreoidale Substanzen.

Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. exp. Path. 257, 38 (1967)

LORENZ, W.; PFLEGER, K. und WERLE, E.:

Histamin und Histamindecarboxylase im oberen Verdauungstrakt von Mensch, Hund, Meerschweinchen und Ratte.

Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. exp. Path. 258, 150-159 (1967a)

LORENZ, W. und PFLEGER, K.:

Stoffwechsel und physiologische Funktion von Histamin im Magen.

Klin. Wschr. 46, 57-71 (1968)

LORENZ, W.; HALBACH, ST.; GERANT, M. und WERLE, E.:

Specific histidine decarboxylases in the gastric mucosa of man and other mammals: Determination, location and properties.

Biochem. Pharmacol. 18, 2625 (1969)

LORENZ, W.; SCHAUER, A.; HALBACH, ST.; MATEJKA, E.; WERLE, E.:
Biochemical and histochemical studies on histamine in the digestive
tract: distribution in different chordates and cellular stores
in the dog.

Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. exp. Path. 264, 274 (1969a)

LORENZ, W.; SCHAUER, A.; HALBACH, ST.; CALVOER, R.; WERLE, E.:
Biochemical and histochemical studies on the distribution of
histamine in the digestive tract of man, dog and other mammals.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. exp. Path. 265, 81 (1969b)

LORENZ, W. und FEIFEL, G.:

Neue Gesichtspunkte zur Pathogenese des Streß- und des Steroidulkus.
DMW 95, 1848-1850 (1970)

LORENZ, W.; BENESCH, L.; BARTH, H.; MATEJKA, E.; MEYER, R.; KUSCHE,
J.; HUTZEL, M., and WERLE, E.:

Fluorometric assay of histamine in tissues and body fluids: Choice
of the purification procedure and identification in the nanogram
range.

Anal. Chem. 252, 94-98 (1970)

LORENZ, W.; DOENICKE, A.; FEIFEL, G.; MESSMER, K.; MEYER, R.;
BENESCH, L.; BARTH, H.; KUSCHE, J.; HUTZEL, M.; WERLE, E.:

Histamine release in man by propanidid (Epontol[®]), Gelatine
(Haemaccel[®]), histalog, pentagastrin and insulin.

Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharm. 226, 396 (1970a)

LORENZ, W. und MESSMER, K.:

Die Bedeutung des Histamins für die Lebertransplantation.

Wiener klin. Wschr. 83, 54 (1971)

LORENZ, W.; BARTH, H.; KUSCHE, J.; REIMANN, H.J.; SCHMAL, A.;
MATEJKA, E.; MATHIAS, CH.; HUTZEL, M., and WERLE, E.:

Histamine in the pig: Determination, distribution, release and
pharmacological actions.

Europ. J. Pharmacol. 14, 155 (1971)

LORENZ, W.; DOENICKE, A.; MEYER, R.; REIMANN, H.J.; KUSCHE, J.;
BARTH, H.; GEESING, H.; HUTZEL, M., and WEISSENBACHER, B.:

Histamine release in man by propanidid and thiopentone: pharma-
cological effects and clinical consequences.

Brit. J. Anaesth. 44, 355 (1972)

LORENZ, W.; REIMANN, H.J.; BARTH, H.; KUSCHE, J.; MEYER, R.;
DOENICKE, A.; HUTZEL, M.:

A sensitive and specific method for the determination of histamine
in human whole blood and plasma.

Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chemie 353, 911-920 (1972a)

LORENZ, W.; MATEJKA, E.; SCHMAL, A.; SEIDEL, W.; REIMANN, H.J.;
UHLIG, R.; MANN, G.:

A phylogenetic study on the occurrence and distribution of histamine
in the gastro-intestinal tract and other tissues of man and
various animals.

Comp. Gen. Pharmac. 4, 229-250 (1973)

LORENZ, W.; HELL, E.; BOECKL, O.; REIMANN, H.J.; ZIMMERMANN, G.;
SEIDEL, W.; LASZCZ, M., and UHLIG, R.:

Histamine release during orthotopic homologous liver transplan-

tation in the pig.

Europ. Surg. Res. 5, 11-20 (1973a)

LORENZ, W.; BOECKL, O.; STRUCK, E.; HELL, E.; ZIMMERMANN, G.;
REIMANN, H.J.; TAUBER, R., and SCHEFFER, B.:

Significance and causes of histamine release during orthotopic
homologous liver transplantation in the pig.

Agents and Actions 3, 2-11 (1973b)

LORENZ, W.; HUHND, A.; KUSCHE, J.; BARTH, H.; HAUBENSACK, G.;
HUTZEL, M.; SCHMAL, A.; GERANT, M.; WÄCHTER, A.; MATEJKA, E.; HAHN,
H., and WERLE, E.:

Histamine and salivary secretion.

In: Cz. Maslinski, Histamine. Dowden, Hutchinson & Roes,
Stroudsburg, Pennsylvania, 187-200 (1973c)

LORENZ, W., and WERLE, E.:

Occurrence, distribution and subcellular localization of histamine
in man, animals and plants.

International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics
(ed. Maxwell), Pergamon Press, Oxford (1976) (in Druck)

LORENZ, W.; SEIDEL, W.; DOENICKE, A.; TAUBER, R.; REIMANN, H.J.;
UHLIG, R.; MANN, G.; DORMANN, P.; SCHMAL, A.; HÄFNER, G., and
HAMELMANN, H.:

Elevated plasma histamine concentrations in surgery: Causes and
clinical significance.

Klin. Wschr. 52, 419-425 (1974)

LORENZ, W.; BARTH, H.; THERMANN, M.; SCHMAL, A.; DORMANN, P., and
NIEMEYER, I.:

Fluorometric histamine determination in canine plasma under normal conditions, following application of exogenous histamine and during histamine release by Haemacel^(R).

Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem. 355, 1097-1111 (1974a)

LORENZ, W.; BARTH, H.; KARGES, H.E.; SCHMAL, A.; DORMANN, P.; NIEMEYER, I.:

Problems in the assay of histamine release by gelatin: o-phthaldialdehyde-induced fluorescence, inhibition of histamine methyltransferase and H₂-receptor antagonisms by Haemacel^(R).

Agents and Actions 4, 324-335 (1974b)

LORENZ, W.; THERMANN, M.; MESSMER, K.; SCHMAL, A.; DORMANN, P.; KUSCHE, J.; BARTH, H.; TAUBER, R.; HUTZEL, M.; MANN, G., and UHLIG, R.:

Evaluation of histamine elimination curves in plasma and whole blood of several circulatory regions: A method for studying kinetics of histamine release in the whole animal.

Agents and Actions 4, 336-356 (1974c)

LORENZ, W.; DOENICKE, A.; MESSMER, K.; REIMANN, H.J.; LAHN, W.; BEER, J.; SCHMAL, A.; DORMANN, P.; REGENFUSS, P., and HAMELMANN, H.: Histamin release in human subjects by modified gelatin (Haemacel^(R)) and dextran: An explanation for anaphylactoid reactions observed under clinical conditions:

Brit. J. Anaesth. 48, 151 (1976a)

LORENZ, W.; TROIDL, H.; BARTH, H.; ROHDE, H.; SCHULZ, S.; BECKER, H.; DORMANN, P.; SCHMAL, A.; KUSCHE, J.; MEYER, R.:

Stimulus-secretion coupling in the human and canine stomach: role

of histamine.

In: Stimulus secretion coupling in the gastrointestinal tract,
Titisee, May 1975. Ed. R.M. Case, H. Goebell; MTP Press Ltd. Lancast,
177 (1976)

MARKS, I.N., and BANK, S.:

The aetiology, clinical features and diagnosis of pancreatitis in
the South Western Cape.

S. Afr. med. J. 37, 1039-1059 (1963)

MONGAR, J.L., and SCHILD, H.O.:

A comparison of the effects of anaphylactic shock and of chemical
histamine releasers.

Physiol. 118, 461-478 (1952)

MURRAY, J.G., and WHYLLIE, J.H.:

Distribution of histamine, 5-hydroxytryptamine, and other pharma -
cologically active substances in the human stomach.

Gut 5, 530-535 (1964)

NAKAJIMA, S.; HIRSCHOWITZ, B.I., and SACHS, G.:

Studies on adenyl-cyclase in Necturis gastric mucosa.

Archs. Biochem. Biophys. 143, 123-126 (1971)

POPIELSKI, I.:

Beta-Imidazoläthylamin und die Organextrakte. 1. Beta-Imidazoläthyl -
amin als mächtiger Erreger der Magendrüsen.

Pflügers Arch. ges. Physiol. 178, 214-236 (1921)

RÄSÄNEN, T.:

Tissue eosinophils and mastcells in the human stomach wall in

normal and pathological conditions.

Acta microbiol. et pathol. Scand. Suppl. (1958)

REITE, O.B.:

A phylogenetical approach to the functional significance of tissue mastcell histamine.

Nature, London 206, 1334-1335 (1965)

REITE, O.B.:

Phylogenetical persistence of the non-mastcell histamine stores in the digestive tract: a comparison with mastcell histamine.

Experientia, 25, 276-277 (1969)

RICHTERICH, R.:

Klinische Chemie, Theorie und Praxis.

2. Aufl., Akademische Verlagsanstalt, Frankfurt am M. (1968)

RILEY, J.F., and WEST, G.B.:

The presence of histamine in tissue mastcells.

J. Physiol. London 120, 528-537 (1953)

ROTHSCHILD, A.M.:

Histamine release by basis compounds.

Handbook of exp. Pharmacol. Vol. 18/1 (Rocha e Silva, ed.).

Springer Verl. Heidelberg, Berlin, New York (1966)

ROUFF, H.J. SEWING, K.FR.:

Die Wirkung von Histamin, Carbacchol, Pentagastrin und Hühner-gastrinextrakten auf die Magensekretion von nicht narkotisierten Hühnern mit Magenfistel.

Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. exp. Path. 267, 170-176 (1970)

SACHS, L.:

Angewandte Statistik. Planung und Auswertung, Methoden und Modelle.
4. Aufl., Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1974)

SALTER, R.H.:

Common gastroenterological problems: sliding hiatus hernia.
The Practitioner 214, 264 (1975)

SEIDEL, W.; LORENZ, W.; DOENICKE, A.; MANN, G.; UHLIG, R. und
ROHDE, H.:

Histaminfreisetzung beim Menschen und Streßulkuspathogenese.
Zeitschr. f. Gastroent. 11, 297-300 (1973)

SEIDEL, W.; TROIDL, H.; LORENZ, W.; ROHDE, H.; RICHTER, H.;
DREWS, H.; HAMELMANN, H.:

Eine prospektive kontrollierte Studie zur selektiven Vagotomie beim
chronischen Duodenalulkus: Frühergebnisse mit einer standardisier-
ten Operationsauswahl und Operationstechnik.

Klin. Wschr. 51, 477-486 (1973a)

SMITH, A.N.:

Release of histamine by the liberator compound 48/80 in cats.
J. Physiol. 121, 517 (1953)

SMITH, A.N.:

Distribution and release of histamine in human gastric tissue.
Clinical Science 18, 32-41, 533 (1959)

SNEDECOR, G.W., and COCHRAN, W.G.:

Statistical methods 6thed.

(The Iowa State University Press, Amer., Iowa 1967)

STADELMANN, O. und MIEDERER, S.E.:

Die umschriebene Schleimhautveränderung des Magens - ein differentialdiagnostisches und klinisches Problem.

Schweizer Rundschau Med. 60, 1358-1364 (1971)

STOPIK, D.; BEGER, H.G.; BITTNER, R.:

Über den Einfluß der Leber auf die prä- und posthepatischen Konzentrationen des Plasmahistamins beim Menschen.

Klin. Wschr. 52, 696 (1974)

SUZUKI, SCH.; YAMADA, K.; YAMASHITA, K.; ENDO, M.; TAKEMOTO, T.:

Gastrosopic dynamics of gastric mucosa in relation to intra-gastric pressure.

Endoscopy 4, 21-28 (1972)

TAKAYA, K.; TSUNEO, F., and ENDO, K.:

Mastcells free of histamine in *Rana catesbiana*.

Nature, London 215, 776-777 (1967)

TAKAYA, K.:

The relationship between mastcells and histamine in phylogeny with special reference to reptiles and birds.

Arch. histol. japan. 30, 401-420 (1969)

TAUBER, R.; MAROSKE, D.; SCHULT, H.; DORMANN, P.; SCHMAL, A.;

HÄFNER, G. und LORENZ, W.:

Speicherung von Histamin im Blut nach Freisetzung aus Leber und Antrum durch Trypsin: protektiver Mechanismus oder Faktor in der Genese des pankreogenen Schocks?

Langenbecks Arch. Chir. Suppl. Chir. Forum, 213 (1975)

THJODLEIFFSON, B., and WORMSLEY, K.G.:

Gastric Response to Metiamide.

Brit. med. J. 2, 304-306 (1974)

THUNBERG, R.:

Localization of cells containing and forming histamine in the gastric mucosa of the rat.

Exp. Cell Res. 47, 108 (1967)

TRACH, B.; CODE, CH.F., and WANGENSTEEN, O.H.:

Histamine in human gastric mucosa.

Amer. J. Physiol. 141, 72-82 (1944)

TROIDL, H.; LORENZ, W.; BARTH, H.; ROHDE, H.; FEIFEL, G.;

SCHMAL, A.; GOECKE, K.; REIMANN, H.J.; HUHND, A., and SEIDEL, W.:

Augmentation of pentagastrin stimulated gastric secretion in the Heidenhain pouch dog by amodiaquine: Inhibition of histamine methyltransferase in vivo?

Agents and Actions 3, 157-167 (1973)

TROIDL, H.; LORENZ, W.; ROHDE, H.; FISCHER, M.; HAMELMANN, H.:

Was ist gesichert in der Behandlung der Ulkuskrankheit durch Vagotomie?

Internist 16, 575-582 (1975)

WANKE, M.:

Patho- und Morphogenese akuter Pankreatitiden nebst Bemerkungen zur Klinikopathologie.

Med. Welt 21, 1226-1237 (1970)

WATON, N.G.:

Histamine and parietal cell.

Amer. J. dig. Dis. 16, 921-938 (1971)

WERLE, E. und ZEISBERGER, H.:

Über das Histamin der Magenschleimhaut.

Klin. Wschr. 30, 45-46 (1952)

WHYLLIE, J.H.; EALDING, W.D.P.; HESSELBO, T., and BLACK, J.W.:

Gut 14, 424 (1973)

WRIGHT, R.D.; FLOREY, H.W., and SANDERS, A.G.:

Observations on the gastric mucosa of reptilia.

Q.J.exp. Physiol. 42, 1-14 (1957)

YOUNG, L.E.:

The extractable histamine content of gastric mucosa and lung before and after parenteral histamine administration.

Yale J.Biol.Med. 21, 499 (1948/49)

Herrn Prof. Dr. med. Wilfried Lorenz danke ich für die Vergabe des Themas und für die hilfreiche und freundliche Förderung bei der Durchführung der wissenschaftlichen Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. H. Hamelmann, dem Direktor der Chirurgischen Universitätsklinik, danke ich für die Möglichkeit, mit dem gastroenterologischen Team zusammenzuarbeiten.

Für die freundliche Aufnahme in die gastroenterologische Arbeitsgruppe habe ich Herrn Dr. med. H. Rohde, Herrn Priv.-Doz. Dr. med. H. Troidl und Frau M. Ronzheimer zu danken; für die freundliche Aufnahme in die Laborgemeinschaft Herrn Toni Schmal und Frau P. Dormann.

Mein Dank gilt außerdem Herrn Prof. Dr. med. D. Maroske, Herrn Dr. med. R. Tauber und Herrn H. Schult.

Lebenslauf

Am 23. Juli 1949 wurde ich als Sohn des Werkzeugmachermeisters Siegfried Häfner und seiner Ehefrau, der Kindergärtnerin Frieda Häfner, geb. Schmidt, in Oberschönau/Thr. geboren.

1950 zogen wir nach Neustadt, Kreis Marburg, wo ich 1956 eingeschult wurde. Mit dem Umzug der Eltern 1958 nach Stadt Allendorf wechselte ich die Schule. Nach Beendigung der Grundschulzeit in Stadt Allendorf besuchte ich ab 1959 das Aufbaugymnasium der Gesamtschule in Kirchhain, am 18. Juni 1968 legte ich die Reifeprüfung im mathematisch-naturwissenschaftlichen Typ dieser Schule ab.

Am 15. Oktober 1968 begann ich das Zahnmedizinstudium an der Philipps-Universität in Marburg/Lahn. Am 30. Oktober 1969 bestand ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung.

Im Sommersemester 1971 begann ich mein Medizinstudium.

Am 5. Oktober 1971 bestand ich die zahnärztliche Vorprüfung, am

17. Februar 1972 die naturwissenschaftliche Vorprüfung meines

Medizinstudiums und am 28. März 1972 die ärztliche Vorprüfung.

Im Oktober 1972 begann ich in der Abteilung für experimentelle Chirurgie und pathologischer Biochemie an der Chirurgischen Universitätsklinik Marburg/Lahn mit meiner Dissertation.

Das Zahnmedizinstudium beendete ich am 9. August 1974 mit der zahnärztlichen Prüfung.

Die Bestallung als Zahnarzt wurde mir am 5. September 1974 erteilt.

Am 15. Dezember 1975 bestand ich die ärztliche Prüfung.

Seit dem 1. April 1976 bin ich als Medizinalassistent im Kreis-
krankenhaus Ziegenhain angestellt.

Im August 1974 heiratete ich die Zahnärztin Karin Schräpler.

Meine akademischen Lehrer an der Philipps-Universität Marburg/L.
waren die Damen und Herren Professoren und Dozenten:

Amon, Aurich, Barthelmai, Baltzer, Bernhardt, Berger, Bloch, Bode,
Braasch, Buchholz, Büsing, Castenholz, Daume, Dehnicke, Dieterich,
Dimroth, Dittrich, Dölle, Dombrowski, Doss, Eißner, Eschenbach,
Exner, Florez-Cassio, Frank, Friederich, Ganz, Geißler, Gerdes,
Glanz, Golenhofen, Gössel, Graul, Grundner, Hamelmann, Hardewig,
Havemann, Hennis, Hensel, Hering, Hess, Heuser, Hildebrandt, Hil-
germann, Hort, Huch, Jacob, Janke, Kalbfleisch, Kaffarnick, Karl,
Karlson, Keil, Klaus, Klein, Kleinsasser, Knauff, Koecke, Koransky,
v. Kraft, Kühnel, Langer, Latta, Lauer, Lorenz, Mannheim, Maroske,
Martini, Nesswetha, Neurath, Niemeyer, Nöth, Oehmig, Oepen, Petry,
Pfütz, Pots, Ranft, Reim, Remschmidt, Richter, Riecken, Rodeck,
Rohen, Rosemann, Rupec, Schienbein, Schiff, Schleyer, Schmid,
Schmidt, Schmitz-Moormann, Schnell, Seidel, Siegert, Siemer,
Solcher, Stockhausen, Straub, Troidl, Uhlarik, Vielhauer, Walcher,
Wehrmeyer, Willenbockel, Wrobel.

